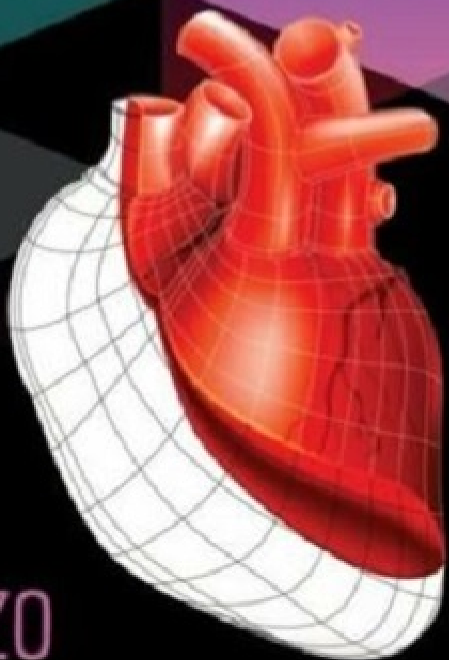
HARRISON

MEDICINĂ CARDIOVASCULARĂ



JOSEPH LOSCALZO

Harrison's Cardiovascular Medicine
Joseph Loscalzo

HARRISON. Medicină cardiovasculară
Joseph Loscalzo

Descrierea CIP a Bibliotecii Naţionale a României
LOSCALZO, JOSEPH
Harrison – Medicină cardiovasculară / Joseph Loscalzo; trad.: Ion Radu Emanuel, Ana-Irina Gruescu. – Bucureşti: Editura ALL, 2013
Bibliogr.
Index
ISBN 978-606-587-128-1

I. Ion, Radu Emanuel (trad.)
II. Gruescu, Ana-Irina (trad.)

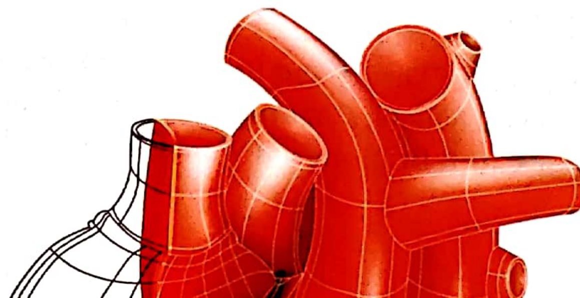
616.12

Editura **ALL**: Bd. Constructorilor nr. 20A, et. 3,
sector 6, cod 060512 – Bucureşti
Tel.: 021 402 26 00
Fax: 021 402 26 10
Distribuţie: Tel.: 021 402 26 30; 021 402 26 33
Comenzi: comenzi@all.ro
www.all.ro

Redactare: Bianca Vasilescu
Tehnoredactare: Liviu Stoica
Corectură: Carmen Stoica
Design copertă: Alexandru Novac

HARRISON

MEDICINĂ CARDIOVASCULARĂ



CUPRINS

SECȚIUNEA A V-A
BOLI VASCULARE

SECȚIUNEA A VI-A
ATLAS CARDIOVASCULAR

COLABORATORI

ELLIOTT M. ANTMAN
Professor of Medicine, Harvard Medical School; Director, Samuel L. Levine Cardiac Unit, and Senior Investigator, TIMI Study Group, Brigham and Women's Hospital, Boston [Capitolele 33, 35]

ERIC H. AWTRY
Assistant Professor of Medicine, Boston University School of Medicine, Boston [Capitolele 23, 24]

DONALD S. BAIM†
Professor of Medicine, Harvard Medical School; Executive Vice President, Chief Medical and Scientific Officer, Boston Scientific Corporation, Natick [Capitolele 13, 36, 44]

GERALD BLOOMFIELD
Department of Internal Medicine, The Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore [Evaluare]

EUGENE BRAUNWALD
Distinguished Hersey Professor of Medicine, Harvard Medical School; Chairman, TIMI Study Group, Brigham and Women's Hospital, Boston [Capitolele 1, 3, 6, 7, 9, 10, 20, 21, 22, 33, 34, 35]

CYNTHIA D. BROWN
Department of Internal Medicine, The Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore [Evaluare]

CHRISTOPHER P. CANNON
Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School; Associate Physician, Cardiovascular Division, Senior Investigator, TIMI Study Group, Brigham and Women's Hospital, Boston [Capitolul 34]

JONATHAN R. CARAPETIS, MBBS
Director, Menzies School of Health Research; Professor, Charles Darwin University, Australia [Capitolul 26]

AGUSTIN CASTELLANOS
Professor of Medicine; Director, Clinical Electrophysiology, University of Miami Miller School of Medicine, Miami [Capitolul 29]

JOHN S. CHILD
Director, Ahmanson-UCLA Adult Congenital Heart Disease Center; Streisand Professor of Medicine and Cardiology, David Geffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles [Capitolul 19]

WILSON S. COLUCCI
Thomas J. Ryan Professor of Medicine, Boston University School of Medicine; Chief, Cardiovascular Medicine, Boston University Medical Center, Boston [Capitolele 23, 24]

MARK A. CREAGER
Professor of Medicine, Harvard Medical School; Simon C. Fireman Scholar in Cardiovascular Medicine; Director, Vascular Center, Brigham and Women's Hospital, Boston [Capitolele 38, 39]

ROBERT H. ECKEL
Professor of Medicine, Division of Endocrinology, Metabolism and Diabetes, Division of Cardiology; Professor of Physiology and Biophysics; Charles A. Boettcher II Chair in Atherosclerosis; Program Director, Adult General Clinical Research Center, University of Colorado at Denver and Health Sciences Center; Director Lipid Clinic, University Hospital, Aurora [Capitolul 32]

DANIEL J. FINK†
Associate Professor of Clinical Pathology, College of Physicians and Surgeons, Columbia University, New York [Anexe]

J. MICHAEL GAZIANO
Chief, Division of Aging, Brigham and Women's Hospital; Director, Massachusetts Veterans Epidemiology, Research and Information Center (MAVERIC) and Geriatric Research, Education and Clinical Center (GRECC), Boston VA Healthcare System; Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School, Boston [Capitolul 2]

THOMAS A. GAZIANO
Instructor in Medicine, Harvard Medical School; Associate Physician of Cardiovascular Medicine, Brigham and Women's Hospital, Boston [Capitolul 2]

RAYMOND J. GIBBONS
Arthur M. and Gladys D. Gray Professor of Medicine, Mayo Clinic College of Medicine; Consultant, Cardiovascular Diseases, Mayo Clinic, Rochester [Capitolele 12, 42]

JAMES F. GLOCKNER
Assistant Professor of Radiology, Mayo Clinic College of Medicine, Rochester [Capitolele 12, 42]

ARY L. GOLDBERGER
Professor of Medicine, Harvard Medical School; Associate Director, Division of Interdisciplinary Medicine and Biotechnology, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston [Capitolele 11, 41, 43]

HELEN H. HOBBS
Investigator, Howard Hughes Medical Institute; Professor of Internal Medicine and Molecular Genetics, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas [Capitolul 31]

JUDITH S. HOCHMAN
Harold Synder Family Professor of Cardiology; Clinical Chief, the Leon H. Charney Division of Cardiology; New York University School of Medicine; Director, Cardiovascular Clinical Research, New York [Capitolul 28]

SHARON A. HUNT
Professor, Cardiovascular Medicine, Stanford University, Palo Alto [Capitolul 18]

DAVID H. INGBAR
Professor of Medicine, Physiology & Pediatrics; Director, Pulmonary, Allergy, Critical Care & Sleep Division; Executive Director, Center for Lung Science & Health, University of Minnesota School of Medicine; Co-Director, Medical ICU & Respiratory Care, University of Minnesota Medical Center, Fairview [Capitolul 28]

ADOLF W. KARCHMER
Professor of Medicine, Harvard Medical School, Boston [Capitolul 25]

LOUIS V. KIRCHHOFF
Professor, Departments of Internal Mediciene and Epidemiology, University of Iowa; Staff Physician, Department of Veterans Affairs Medical Center, Iowa City [Capitolul 27]

† Decedat

THEODORE A. KOTCHEN
Associate Dean for Clinical Research; Director, General Clinical Research Center, Medical College of Wisconsin, Wisconsin [Capitolul 37]

ALEXANDER KRATZ
Assistant Professor of Clinical Pathology, Columbia University College of Physicians and Surgeons; Associate Director, Core Laboratory, Columbia University Medical Center, New York-Presbyterian Hospital; Director, Allen Pavilion Laboratory, New York [Anexe]

THOMAS H. LEE
Professor of Medicine, Harvard Medical School; Chief Executive Officer, Partners Community Health Care, Inc; Network President, Partners Health Care, Boston [Capitolul 4]

PETER LIBBY
Mallinckrodt Professor of Medicine, Harvard Medical School; Chief, Cardiovascular Medicine, Brigham and Women's Hospital, Boston [Capitolele 1, 30]

JOSEPH LOSCALZO
Hersey Professor of the Theory and Practice of Medicine, Harvard Medical School; Chairman, Department of Medicine, Physician-in-Chief, Brigham and Women's Hospital, Boston [Capitolele 1, 7, 8, 33, 38, 39]

DOUGLAS L. MANN
Professor of Medicine, Molecular Physiology and Biophysics; Chief, Section of Cardiology, Baylor College of Medicine, St. Luke's Episcopal Hospital and Texas Heart Institute, Houston [Capitolul 17]

FRANCIS MARCHLINSKI
Professor of Medicine; Director of Cardiac Electrophysiology, University of Pennsylvania Health System, University of Pennsylvania School of Medicine, Philadelphia [Capitolul 16]

ROBERT J. MYERBERG
Professor of Medicine and Physiology; AHA Chair in Cardiovascular Research, University of Miami Miller School of Medicine, Miami [Capitolul 29]

RICK A. NISHIMURA
Judd and Mary Morris Leighton Professor of Cardiovascular Diseases; Professor of Medicine, Mayo Clinic College of Medicine, Rochester [Capitolele 12, 42]

PATRICK T. O'GARA
Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School; Director, Clinical Cardiology, Brigham and Women's Hospital, Boston [Capitolele 10, 20]

ROBERT A. O'ROURKE
Distinguished Professor of Medicine Emeritus, University of Texas Health Science Center, San Antonio [Capitolul 9]

MICHAEL A. PESCE
Clinical Professor of Pathology, Columbia University College of Physicians and Surgeons; Director of Specialty Laboratory, New York Presbyterian Hospital, Columbia University Medical Center, New York [Anexe]

DANIEL J. RADER
Cooper-McClure Professor of Medicine, University of Pennsylvania School of Medicine, Philadelphia [Capitolul 31]

STUART RICH
Professor of Medicine, Section of Cardiology, University of Chicago, Chicago [Capitolul 40]

JOSHUA SCHIFFER
Department of Internal Medicine, The Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore [Review and Self-Assessment]

RICHARD M. SCHWARTZSTEIN
Professor of Medicine, Harvard Medical School; Associate Chair, Pulmonary and Critical Care Medicine; Vice-President for Education, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston [Capitolul 5]

ANDREW P. SELWYN
Professor of Medicine, Harvard Medical School, Boston [Capitolul 33]

ADAM SPIVAK
Department of Internal Medicine, The Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore [Evaluare]

A. JAMIL TAJIK
Thomas J. Watson, Jr., Professor; Professor of Medicine and Pediatrics; Chairman (Emeritus), Zayed Cardiovascular Center, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota; Consultant, Cardiovascular Division, Mayo Clinic, Scottsdale [Capitolele 12, 42]

GORDON F. TOMASELLI
David J. Carver Professor of Medicine, Vice Chairman, Department of Medicine for Research, The Johns Hopkins University, Baltimore [Capitolele 14, 15]

CHARLES WIENER
Professor of Medicine and Physiology; Vice Chair, Department of Medicine; Director, Osler Medical Training Program, The Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore [Evaluare]

JOSHUA WYNNE
Executive Associate Dean, Professor of Medicine, University of North Dakota School of Medicine and Health Sciences, Grand Forks [Capitolul 21]

PREFAȚĂ

Bolile cardiovasculare sunt pe primul loc în ceea ce privește cauzele de deces în Statele Unite ale Americii și devin rapid o cauză majoră de deces în țările dezvoltate și în curs de dezvoltare. Progresele înregistrate în terapia și prevenția bolilor cardiovasculare au îmbunătățit în mod considerabil viața pacienților care suferă de aceste afecțiuni comune, dar cu potențial devastator; totuși, prevalența și factorii de risc pentru aceste afecțiuni (în mod special obezitatea în Statele Unite și fumatul în toată lumea) continuă să fie în creștere pe tot globul. Medicina cardiovasculară este, așadar, de importanță crucială în cadrul medicinei interne.

Medicina cardiovasculară este o subspecialitate vastă și într-o continuă dezvoltare, care comprimă un număr de domenii specifice precum bolile coronariene, bolile congenitale ale inimii, bolile aparatului valvular al inimii, imagistica segmentelor cardiovasculare, electrofiziologia și cardiologia intervențională. Multe dintre aceste domenii necesită o tehnologie nouă, care facilitează diagnosticul și tratamentul. Natura ultraspecializată a acestor domenii în cadrul cardiologiei și specializarea continuă a cardiologilor sunt argumente care susțin importanța unei înțelegeri cât mai vaste a medicinei cardiovasculare de către medicul internist, pentru a ajuta pacientul de-a lungul bolii și pentru a putea face față situațiilor ivite în cursul tratamentului.

Bazele științifice ale medicinei cardiovasculare au evoluat, de asemenea, rapid. Patogeneza moleculară și bazele genetice ale multor afecțiuni sunt acum cunoscute și, cu aceste cunoștințe, diagnosticul și tratamentul devin din ce în ce mai individualizate. Bolile cardiovasculare aparțin unor fenotipuri în mare măsură complexe, iar această complexitate structurală și fiziologică rezumă sistemele genetice și moleculare intricate care stau la baza lor. Cu cât cunoștințele despre aceste sisteme complexe se dezvoltă, oportunitatea de identificare a țintelor terapeutice unice crește și mai mult decât atât, născând speranța ca în viitor să existe mai multe intervenții definitive. Medicina regenerativă este o altă arie a medicinei cardiovasculare care se bucură de o descifrare rapidă. Recunoașterea faptului că inima adultă umană se poate repara singură, deși moderat, cu leziuni tipice, și că precursori ai celulelor cardiace (celule stem) există în miocard pentru a putea face acest lucru este un progres captivant în acest domeniu. Aceste concepte reprezintă o paradigmă complet nouă ce va revoluționa viitorul acestei subspecializări.

Harrison – Medicină cardiovasculară a fost creat având în vedere importanța medicinei cardiovasculare în cadrul medicinei interne, cât și rapiditatea cu care avansează bazele științifice ale acesteia. Scopul acestuia este de a oferi cititorului o privire succintă asupra domeniului medicinei cardiovasculare. Pentru a atinge acest scop *Harrison – Medicină cardiovasculară* conține cele mai importante capitole, relevante pentru medicina cardiovasculară, din lucrarea *Harrison –Principiile medicinei interne*, la care au contribuit experți de renume mondial în domeniu. Această lucrare este concepută nu numai pentru medicii în curs de formare, dar și pentru clinicieni, alți profesioniști în îngrijirea medicală și pentru studenții în medicină care caută să-și îmbogățească și să-și actualizeze cunoștințele în acest domeniu ce se schimbă rapid. Editorii au încredere că această carte va îmbogăți cunoștințele cititorului în domeniu, ajutându-l în procesul continuu de autoeducare.

Dr. Joseph Loscalzo

AVERTISMENT

Medicina este un domeniu aflat în permanentă schimbare. Pe măsură ce noi lucrări de cercetare și experiențe medicale practice ne măresc cunoașterea, sunt necesare modificări ale tratamentelor medicamentoase. Autorii și editorii acestei cărți au verificat toate sursele considerate a fi de încredere, în efortul de a oferi informații complete și în general în conformitate cu standardele acceptate în momentul publicării. Cu toate acestea, având în vedere posibilitatea existenței erorii umane sau a modificării conceptelor științelor medicale, nici autorul, nici editorul și nicio altă parte implicată în pregătirea sau publicarea lucrării curente nu pot garanta în totalitate că toate aspectele sunt precise sau complete, și își declină orice responsabilitate pentru orice eroare ori omisiune sau pentru rezultatele obținute din folosirea informațiilor conținute de această lucrare. De aceea, cititorii sunt sfătuiți să verifice înainte de utilizare informațiile incluse în cutia fiecărui medicament, pentru a fi siguri că datele conținute de lucrarea de față sunt exacte și că nu au fost realizate modificări în doza recomandată sau în contraindicațiile administrării. Aceste recomandări sunt în special importante în privința medicamentelor noi sau folosite mai puțin.

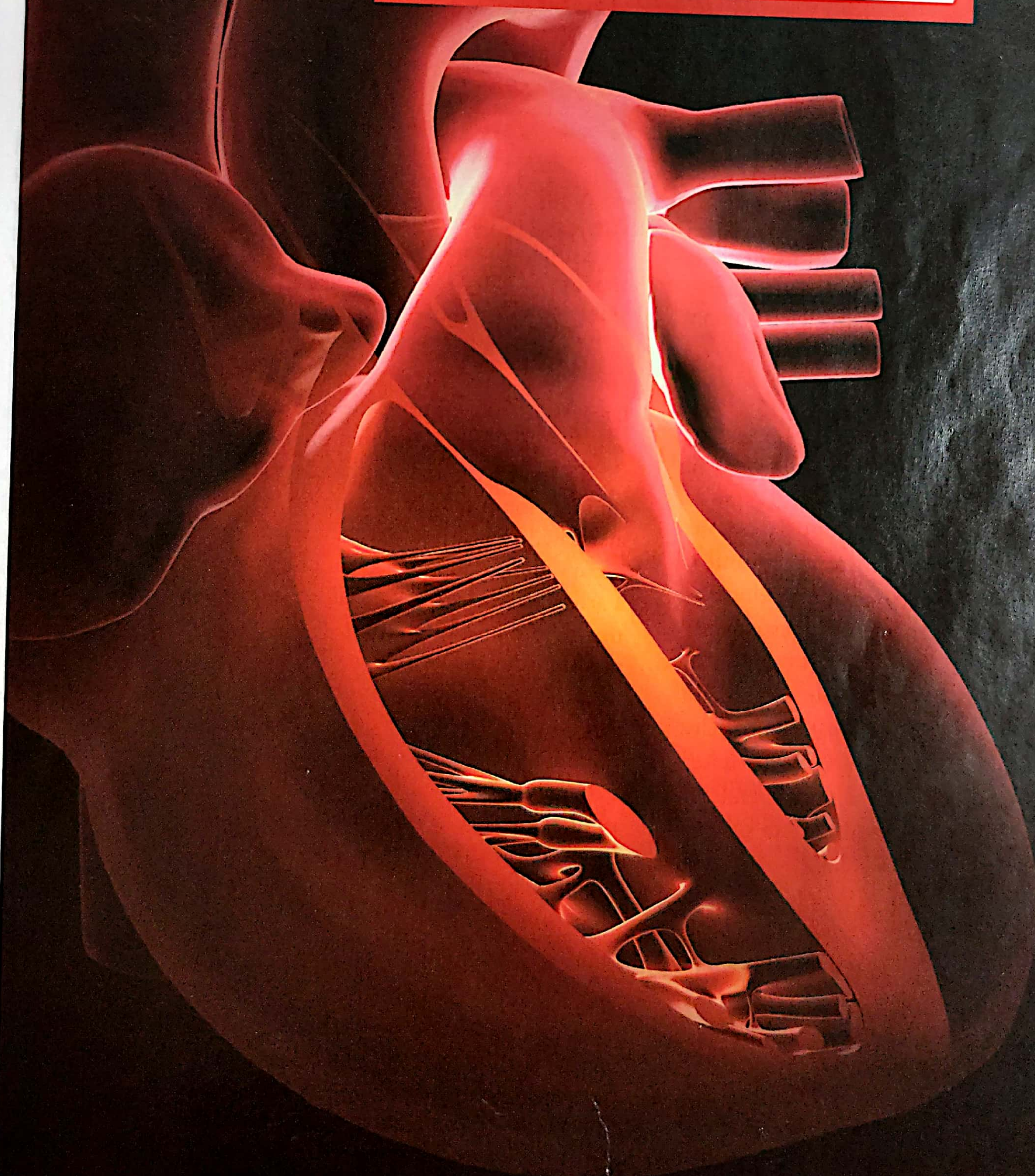
Întrebările și răspunsurile din capitolul „Recapitulare și autoevaluare“ au fost preluate din Wiener C., Fauci A. S., Braunwald E., Kasper D. L., Hauser S.L., Longo D. L., Jameson J. L., Loscalzo J. (editori) Bloomfield G., Brown C. D., Schiffer J., Spivak A. (editori colaboratori). *Harrison's Principles of Internal Medicine Self-Assessment and Board Review*, 17th ed. New York, McGraw-Hill, 2008, ISBN 978-0-07-149619-3.


Imaginile globale necesită o atenție sporită pentru a marca diferențele clinice și epidemiologice în practica medicală din întreaga lume.


Imaginile genetice identifică o problemă medicală cu o relație genetică explicită.

SECȚIUNEA I

INTRODUCERE ÎN MEDICINA CARDIOVASCULARĂ



CAPITOLUL 1

FIZIOLOGIA SISTEMULUI CARDIOVASCULAR

Joseph Loscalzo ■ Peter Libby ■ Eugene Braunwald

VASELE SANGVINE

ULTRASTRUCTURA VASELOR SANGVINE

Vasele sangvine participă în mod continuu la homeostazie și contribuie la fiziopatologia tuturor afecțiunilor diferitelor sisteme de organe. Ca urmare, înțelegerea noțiunilor fundamentale de fiziologie vasculară este necesară pentru înțelegerea funcționării normale a tuturor sistemelor de organe și a mecanismelor implicate în numeroase boli. Cele mai mici vase sangvine sunt capilarele, formate dintr-un monostrat de celule endoteliale în vecinătatea cărora sunt dispuse celule numite *pericite*, similare celulelor musculare netede **(Fig. 1-1A)**. Spre deosebire de situația întâlnită în cazul vaselor mai mari, la nivelul microvaselor pericitele nu formează un strat continuu. Venele și arterele au structură trilaminară (**Fig. 1-1B-E**). *Intima* este alcătuită dintr-un strat de celule endoteliale, care se continuă cu endoteliul capilar. Partea centrală, numită *tunică medie*, este compusă din straturi de celule musculare netede; în cazul venelor, aceste straturi sunt în număr redus (Fig. 1-1B). Tunica externă, numită *adventice*, este formată din matrice extracelulară cu structură laxă în care se găsesc dispersate mastocite, fibroblaști și terminații nervoase. Arterele mai mari au vascularizație proprie, numită *vasa vasorum*, care irigă straturile externe ale tunicii medii. La majoritatea venelor adventicea este mai groasă decât intima.

Tonusul arteriolelor musculare are rol în reglarea presiunii sangvine și a fluxului sangvin la nivelul diverselor paturi arteriale. Tunica medie a acestor artere mai mici este relativ groasă comparativ cu adventicea (Fig. 1-1C). Tunica medie a arterelor musculare de calibru intermediar este de asemenea bine reprezentată (Fig. 1-1D). Aceste artere sunt afectate frecvent de ateroscleroză. În cazul arterelor mari, elastice, tunica medie este mult mai structurată, fiind alcătuită din benzi concentrice de celule musculare netede, cu dispunere continuă, între care sunt dispuse straturi de matrice extracelulară bogată în elastină (Fig. 1-1E). La nivelul arterelor mai mari se observă clar o structură numită lamină elastică internă, care formează o barieră între intimă și medie. La exterior, tunica medie este delimitată de adventice printr-o lamină elastică externă.

ORIGINEA CELULELOR VASCULARE

La om, intima arterială conține rare celule musculare netede dispuse sub stratul de celule endoteliale vasculare. Originea embriologică a celulelor musculare netede din diferite tipuri de artere diferă. Unele celule musculare netede localizate în paturile arteriale din jumătatea superioară a corpului sunt derivate din creasta neurală, pe când

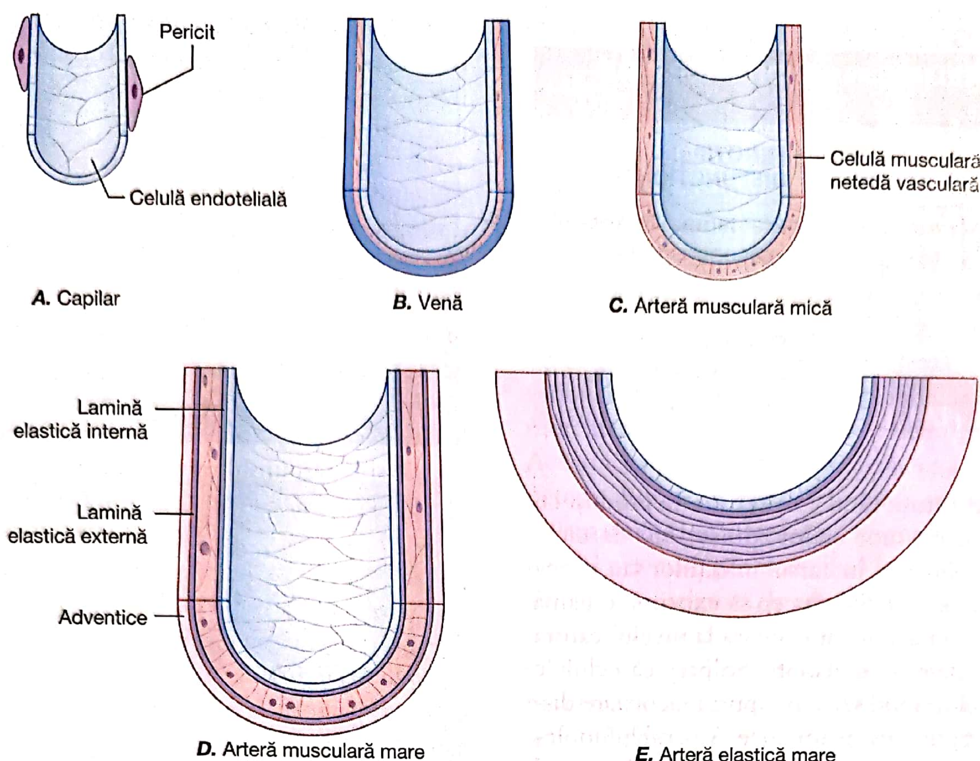


FIGURA 1-1

Reprezentare schematică a structurii diverselor tipuri de vase sangvine. A. Capilarele sunt alcătuite dintr-un tub endotelial aflat în contact cu o populație discontinuă de pericite. **B.** Venele au de obicei tunică medie subțire și adventice groasă. **C.** Arterele musculare mici au o tunică medie bine reprezentată. **D.** Arterele musculare mari au tunică medie proeminentă, celulele musculare netede fiind incluse într-o matrice extracelulară complexă. **E.** Arterele elastice mari conțin straturi circulare de țesut elastic, dispuse alternativ cu inele concentrice de celule musculare netede.

arterele din jumătatea inferioară a corpului recrutează în timpul dezvoltării celule musculare netede de la nivelul structurilor mezodermice din vecinătate, cum sunt somitele. Dovezi recente sugerează că măduva hematogenă poate da naștere atât la celule endoteliale, cât și la celule musculare netede, mai ales în condițiile reparării unor leziuni vasculare. Capacitatea măduvei osoase de a participa la repararea leziunilor monostratului endotelial contribuie la menținerea sănătății vaselor sangvine și conduce la afecțiuni arteriale atunci când funcționarea normală a acestui mecanism este afectată de stimuli nocivi sau de senescență. Originea exactă a celulelor progenitoare endoteliale și mezenchimale sau a celulelor stem precursoare acestora continuă să fie un domeniu de cercetare activă.

FIZIOLOGIA CELULELOR VASCULARE

Celula endotelială

Celula endotelială, elementul cheie al intimei vasculare, îndeplinește numeroase funcții atât în condiții normale, cât și în diferite stări patologice. Rolul cel mai evident al endoteliului vascular este cel de interfață între țesuturi și compartimentul sangvin. Ca urmare, endoteliul trebuie să regleze în mod selectiv pătrunderea moleculelor și a celulelor în țesuturi. În multe boli vasculare, precum ateroscleroza și hipertensiunea arterială, capacitatea celulelor endoteliale de a funcționa ca barieră selectivă este afectată. Acest tip de dereglare este întâlnit, de asemenea, în edemul pulmonar și în alte situații caracterizate prin permeabilitate capilară crescută.

Endoteliul participă și la reglarea locală a fluxului sangvin și a calibrului vascular. Diferite substanțe endogene produse de celulele endoteliale, cum sunt prostaciclina, factorul hiperpolarizant derivat din endoteliu și oxidul nitric (NO), reprezintă in vivo stimuli vasodilatatori fiziologici cu acțiune continuă (**Tabelul 1-1**). Scăderea producției sau intensificarea catabolismului NO influențează efectul vasodilatator exercitat de endoteliu și contribuie la vasoconstricția excesivă, prezentă în diferite situații patologice. Totodată, celulele endoteliale sintetizează într-o manieră controlată substanțe vasoconstrictoare cu potență mare, cum este endotelina. În condiții patologice (de exemplu, expunere excesivă la angiotensină II), celulele endoteliale și celulele musculare netede produc în cantități mari specii reactive de oxigen, precum anionul superoxid (O_2^-), care intensifică stresul oxidativ local și inactivează NO.

Monostratul endotelial deține un rol central în procesele inflamatorii activate în cadrul mecanismelor normale de apărare ale organismului și în diferite stări patologice. Endoteliul normal este rezistent la contactul prelungit cu

TABELUL 1-1

FUNCȚIILE ENDOTELIALE ÎN CONDIȚII NORMALE ȘI PATOLOGICE

FENOTIP HOMEOSTATIC	FENOTIP DISFUNCȚIONAL
Vasodilatație	Afectarea dilatației, vasoconstricție
Antitrombotic, profibrinolitic	Protrombotic, antifibrinolitic
Antiinflamator	Proinflamator
Antiproliferativ	Proproliferativ
Antioxidant	Prooxidant

leucocitele sangvine; totuși, când este activat de produși cu origine bacteriană (cum sunt endotoxinele) sau de citokine proinflamatorii eliberate în cursul infecțiilor sau al traumatismelor, celulele endoteliale încep să exprime o gamă largă de molecule de adeziune leucocitară la nivelul cărora se pot atașa diverse clase de leucocite. Se pare că celulele endoteliale recrutează în mod selectiv tipuri leucocitare distincte, în funcție de tipul stării patologice. Ansamblul moleculelor de adeziune și al chemokinelor generate în cursul infecțiilor bacteriene acute recrutează predominant granulocite. În bolile inflamatorii cronice, precum tuberculoza sau ateroscleroza, celulele endoteliale exprimă molecule de adeziune care recrutează în special leucocite mononucleare, a căror acumulare este caracteristică în aceste afecțiuni.

De asemenea, monostratul endotelial reglează în mod dinamic tromboza și hemostaza. Pe lângă efectul vasodilatator, NO limitează activarea și agregarea plachetară. La fel ca NO, prostaciclina produsă de celulele endoteliale în condiții normale reprezintă un stimul vasodilatator și totodată antagonizează activarea și agregarea plachetară. Celulele endoteliale exprimă pe suprafața lor trombomodulină, care leagă trombina aflată la concentrații joase și inhibă coagularea prin activarea căii proteinei C, fapt care conduce la creșterea catabolismului factorilor de coagulare Va și VIIIa (astfel încât combate formarea trombilor). Suprafața celulelor endoteliale este acoperită cu glicozaminoglicani de tip heparan sulfat, care alcătuiesc un strat antitrombinic endogen al patului vascular. Totodată, celulele endoteliale participă în mod activ la procesul de fibrinoliză și la reglarea acestuia. Ele exprimă receptori pentru activatorii plasminogenului și produc activator de tip tisular al plasminogenului. Prin generarea locală de plasmină, monostratul endotelial normal stimulează liza trombilor în curs de formare.

Când sunt activate de citokine inflamatorii (de exemplu, endotoxine bacteriene, angiotensină II), celulele endoteliale pot produce în cantități mari un inhibitor major al fibrinolizei, numit inhibitorul de tip 1 al activatorilor plasminogenului (PAI-1; plasminogen activator inhibitor 1). Așadar, în condiții patologice, celulele endoteliale pot chiar stimula tromboza locală, în loc de a o combate. Stimulii inflamatori induc și expresia factorului tisular, un element procoagulant cu potență mare, care contribuie la apariția coagulării intravasculare diseminate, întâlnite în sepsis.

De asemenea, celulele endoteliale sunt implicate în fiziopatologia a numeroase boli care includ o componentă imunologică. Liza celulelor endoteliale mediată de complement reprezintă un exemplu de leziune tisulară mediată imunologic. Celulele endoteliale din vasele alogrefelor solide exprimă antigene ale complexelor de histocompatibilitate care sunt diferite de cele exprimate în organismul gazdă (nonself), astfel încât induc reacția de respingere a grefei. Leziuni endoteliale mediate imunologic sunt întâlnite și la pacienții cu purpură trombotică trombocitopenică sau cu sindrom hemolitic uremic. Așadar, pe lângă rolul deținut în cadrul răspunsurilor imune înnăscute, celulele endoteliale participă activ atât la răspunsul imun umoral, cât și la răspunsul imun celular.

Un alt rol al celulelor endoteliale este reglarea creșterii celulelor musculare netede subiacente. Glicozaminoglicanii de tip heparan sulfat, elaborați de celulele endoteliale au rol antiproliferativ. Prin contrast, în urma expunerii la diverși stimuli nocivi, celulele endoteliale au capacitatea de a produce factori de creștere și substanțe chemoatractante, cum este factorul de creștere derivat din plachete (PDGF), care stimulează migrarea și proliferarea celulelor musculare netede vasculare. Dereglarea producției acestor molecule stimulatoare ale creșterii conduce la acumularea excesivă de celule musculare netede, caracteristică bolilor arteriale hiperplazice, cum sunt ateroscleroza și stenoza de stent.

Evaluarea clinică a funcției endoteliale

Funcția endotelială poate fi evaluată neinvaziv și invaziv, iar de obicei aceasta se realizează prin măsurarea vasodilatației dependente de endoteliu. Folosind agoniști farmacologici sau mecanici, este stimulată eliberarea endotelială acută de efectori moleculari care modifică tonusul celulelor musculare netede subiacente. Funcția endotelială poate fi evaluată invaziv prin folosirea unor substanțe care cresc eliberarea endotelială de NO, cum sunt agoniștii colinergici acetilcolină și metacolină. Abordarea tipică presupune măsurarea cantitativă a variației diametrului arterelor coronare, ca răspuns la infuzia intracoronariană a acestor agenți cu acțiune rapidă și timp de înjumătățire scurt. Neinvaziv, funcția endotelială se evaluează la nivelul antebrațului prin blocarea fluxului sangvin în artera brahială folosind manșeta tensiometrului, după care manșeta este dezumflată și variația fluxului și a diametrului arterial se măsoară ecografic (**Fig. 1-2**). Această abordare are la bază modificarea eliberării endoteliale de NO (după reluarea fluxului sangvin), secundară stresului mecanic vascular, precum și eliberarea (tranzitorie) de adenozină din țesuturile ischemice ale antebrațului.

În mod normal, variația diametrului vascular, detectată prin aceste abordări invazive și neinvazive, este de aproximativ 10%. La persoanele cu ateroscleroză sau cu factori de risc pentru ateroscleroză (în special hipertensiune arterială, hipercolesterolemie, diabet zaharat și fumat), evaluarea poate detecta disfuncția endotelială, definită ca variație

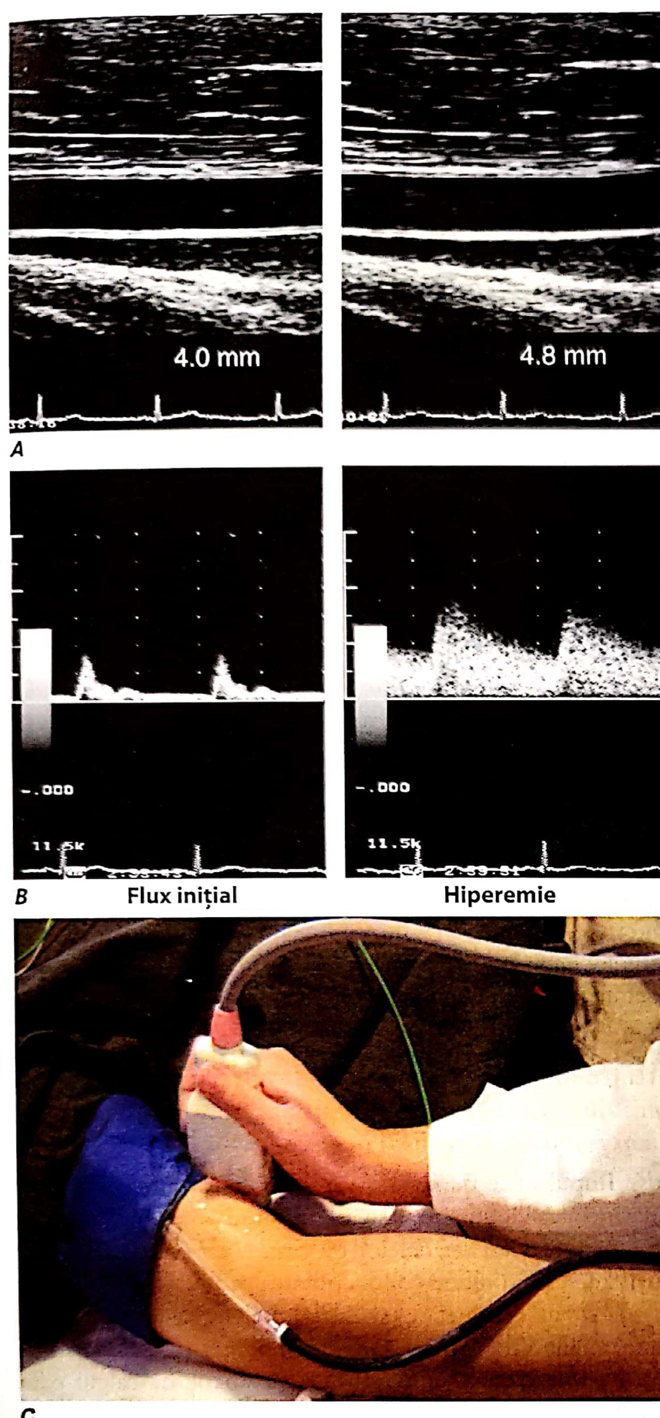


FIGURA 1-2

Evaluarea funcției endoteliale in vivo folosind manșeta tensiometrului pentru a opri și a relua fluxul arterial. După dezumflarea manșetei, variațiile diametrului (*A*) și ale fluxului sangvin (*B*) la nivelul arterei brahiale se monitorizează cu ajutorul unei sonde ecografice (*C*). *(Reprodus cu permisiunea lui J. Vita, MD)*

mai mică a diametrului arterial și, în cazuri extreme, răspuns vasoconstrictor paradoxal, secundar acțiunii directe a agoniștilor colinergici asupra tonusului celulelor musculare netede vasculare.

CELULA MUSCULARĂ NETEDĂ VASCULARĂ

Celulele musculare netede vasculare reprezintă tipul celular principal al tunicii medii și contribuie activ la fiziologia și fiziopatologia vasculară. Contracția și relaxarea celulelor musculare netede de la nivelul arterelor musculare controlează presiunea sangvină, deci reglează fluxul sangvin regional și postsarcina ventriculară (vezi mai jos). Tonusul vasomotor al venelor, aflat sub controlul tonusului celulelor netede vasculare, reglează capacitanța arborelui venos și influențează presarcina ambelor ventricule. Celulele musculare netede din peretele vaselor mature se replică rar. Această stare de repaus homeostatic a celulelor musculare netede dispare în cazul leziunilor arteriale sau al activării inflamatorii. Proliferarea și migrarea celulelor musculare netede arteriale pot contribui la apariția stenozelor arteriale din ateroscleroză, la remodelarea arteriolară care susține și propagă hipertensiunea și la răspunsul arterial hiperplazic, secundar leziunilor arteriale produse prin angioplastie sau montare de stent. La nivelul circulației pulmonare, migrarea și proliferarea celulelor musculare netede contribuie decisiv la modificările patului vascular pulmonar care se instalează progresiv ca răspuns la stările de flux sangvin crescut în mod susținut, cum se întâmplă în șunturile stânga-dreapta. Acest tip de afectare vasculară pulmonară reprezintă un obstacol major pentru tratamentul multor pacienți adulți, cu boli cardiace congenitale.

De asemenea, celulele musculare netede secretă cea mai mare parte a matricei extracelulare. Producția excesivă de colagen și glicozaminoglicani contribuie la remodelarea arterială și la alterarea fiziologică și biomecanică a arterelor afectate de hipertensiune arterială sau ateroscleroză. În arterele elastice mari, elastina produsă de celulele musculare netede vasculare este importantă atât pentru menținerea structurii arteriale normale, cât și din punct de vedere hemodinamic. Capacitatea arterelor mari, cum este aorta, de a stoca energia cinetică eliberată în sistolă asigură perfuzia tisulară în cursul diastolei. Creșterea rigidității pereților arteriali, asociată cu senescența sau cu diferite stări patologice, se manifestă prin creșterea presiunii pulsului și a postsarcinii ventriculului stâng și reprezintă un factor de prognostic negativ.

Precum celulele endoteliale, celulele musculare netede vasculare nu doar răspund la stimulii vasomotori sau inflamatori elaborați de alte tipuri celulare, ci pot servi și ca sursă a unor astfel de stimuli. De exemplu, în urma stimulării de către endotoxine bacteriene, celulele musculare netede produc cantități mari de citokine proinflamatorii, cum este interleukina 6, precum și cantități mai mici de numeroși alți mediatori proinflamatori. La fel ca celulele endoteliale, celulele musculare netede arteriale eliberează în urma activării inflamatorii mediatori protrombotici, cum sunt factorul tisular, proteina antifibrinolitică PAI-1 și alte molecule care modulează tromboza și fibrinoliza. De asemenea, celulele musculare netede pot sintetiza factori

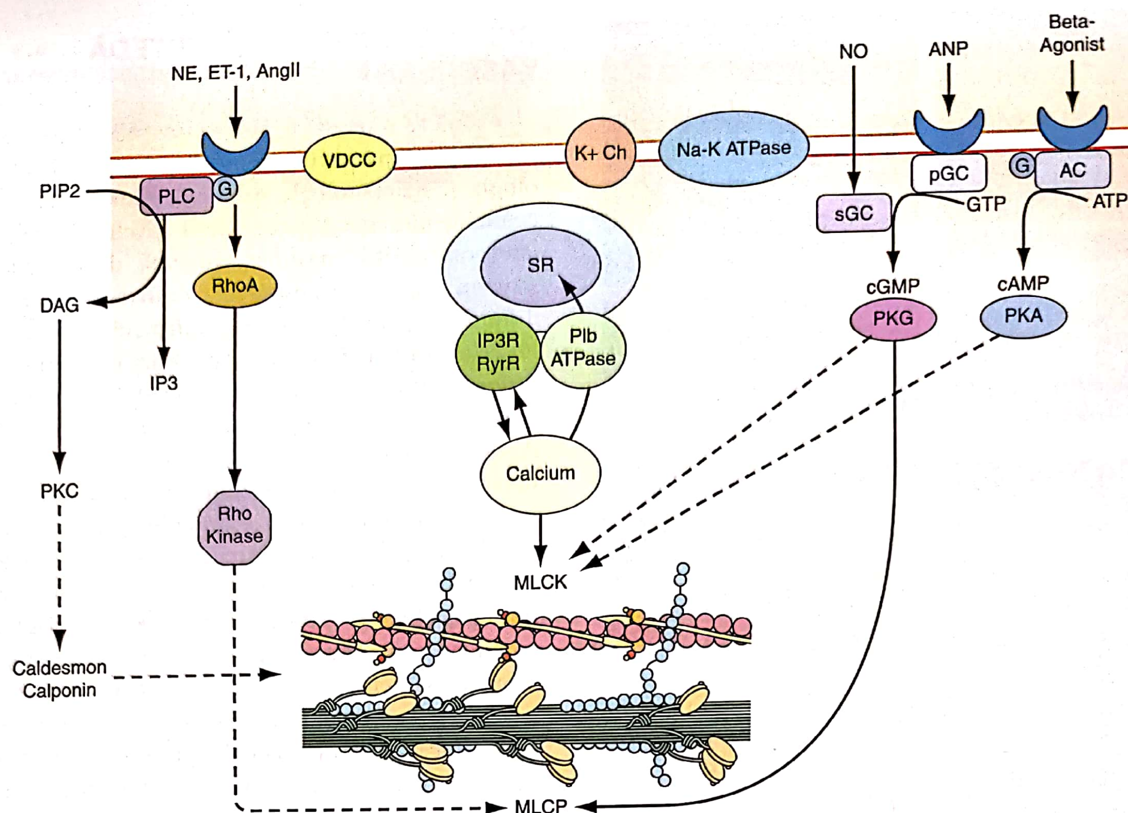


FIGURA 1-3
Reglarea concentrației calciului citoplasmatic în celulele musculare netede vasculare și contracția dependentă de activitatea ATPazică a actomiozinei. NE, norepinefrină; ET-1, endotelină-1; AngII, angiotensină II; PIP_2, fosfatidilinozitol 4,5-bifosfat; PLC, fosfolipază C; DAG, diacilglicerol; G, proteină G; VDCC, canal de calciu reglat de voltaj (*voltage-dependent calcium channel*); IP_3, inozitol 1,4,5-trifosfat; PKC, protein-kinază C; SR, reticul sarcoplasmic; NO, oxid nitric; ANP, peptid natriuretic atrial; pGC, guanilat ciclază insolubilă; AC, adenilat ciclază; sGC, guanilat ciclază solubilă; PKG, protein-kinază G; PKA, protein-kinază A; MLCK, kinaza lanțului ușor al miozinei (*myosin light chain kinase*); MLCP, fosfataza lanțului ușor al miozinei (*myosin light chain phosphatase*). *(Modificat din B. Berk, în Vascular Medicine, ed. 3, p. 23. Philadelphia, Saunders, Elsevier, 2006)*

de creștere cu efect autocrin, care amplifică răspunsurile hiperplazice la leziunile arteriale.

Fiziologia celulelor musculare netede vasculare

Una dintre principalele funcții ale celulelor musculare netede vasculare este menținerea tonusului vascular. Contracția acestor celule este stimulată de creșterea concentrației calciului citoplasmatic prin influx la nivelul membranei plasmatice și prin eliberare din depozitele intracelulare (**Fig. 1-3**). Canalele de calciu tip L reglate de voltaj se deschid în momentul depolarizării membranare, care este controlată de pompe ionice energodependente (de exemplu, Na^+,K^+-ATPaza) și de canale ionice (de exemplu, canalele de Ca^{2+} sensibile la K^+). Variațiile locale ale concentrației citoplasmatice a calciului, numite *impulsuri de calciu* (calcium sparks), sunt consecința influxului de calciu prin canale de calciu reglate de voltaj, care determină activarea coordonată a canalelor de calciu sensibile la ryanodină, dispuse în grupuri la nivelul reticulului sarcoplasmic (vezi mai jos). Impulsurile de calciu amplifică mecanismul direct de creștere a calciului citoplasmatic și totodată acționează indirect prin activarea canalelor de clor. De asemenea, impulsurile de calciu reduc contractilitatea prin activarea canalelor de K^+ cu conductanță înaltă sensibile la calciu, acest efect determinând hiperpolarizarea membranei celulare și limitarea consecutivă a influxului citoplasmatic de calciu prin canalele membranare de Ca^{2+} reglate de voltaj.

Concentrația intracelulară a calciului este crescută și de agoniști biochimici care acționează la nivelul receptorilor specifici și determină activarea fosfolipazei C, sub acțiunea căreia fosfatidilinozitol 4,5-bifosfatul este hidrolizat cu generare de diacilglicerol (DAG) și inozitol 1,4,5-trifosfat (IP_3). Acești produși derivați din lipidele membranare activează protein-kinaza C și determină creșterea concentrației intracitoplasmatice a calciului. În plus, IP_3 acționează la nivelul receptorilor specifici, localizați în membrana reticulului sarcoplasmic și crește efluxul de calciu din acest depozit intracelular.

Contracția celulelor musculare netede vasculare este controlată în principal de gradul fosforilării lanțului ușor al

miozinei, care în repaus depinde de echilibrul între acțiunile MLCK și MLCP (kinaza și respectiv fosfataza lanțului ușor al miozinei). Calciul activează MLCK prin formarea complexului calciu-calmodulină; în urma fosforilării lanțului ușor al miozinei de către această kinază, activitatea ATPazică a miozinei crește și contracția poate fi susținută. MLCP defosforilează lanțul ușor al miozinei, cu reducerea consecutivă a activității ATPazice a miozinei și a forței contractile. Rho kinaza fosforilează la treonina din poziția 695 (thr695) subunitatea de legare la miozină a MLCP, iar ca urmare inhibă activitatea fosfatazică a MLCP și crește sensibilitatea aparatului contractil la ionii de calciu. La rândul ei, Rho kinaza este activată de RhoA, o GTPază cu greutate moleculară mică, a cărei activitate este crescută de factorii care stimulează schimbul ribonucleotidelor guanozinice atașate de GTPaze (GEFs; cresc rata de înlocuire a GDP cu GTP, reactivând aceste enzime) și diminuată de proteinele care stimulează activitatea GTPazică a enzimei (GAPs; cresc timpul în care enzima este inactivă, adică legată de GDP).

Atât AMP ciclic (AMPc), cât și GMP ciclic (GMPc) determină relaxarea celulelor musculare netede vasculare, acționând prin mecanisme complexe. Beta-agoniștii își exercită efectul prin intermediul receptorilor specifici cuplați cu proteine G, care mediază activarea adenilat-ciclazei și deci conversia ATP în AMP ciclic; guanilat ciclaza este activată de NO direct și de peptidul natriuretic atrial indirect, prin intermediul receptorilor specifici cuplați cu proteine G, efectul fiind conversia GTP în GMP ciclic. Acești mediatori (AMPc și GMPc) activează la rândul lor protein-kinaza A și respectiv protein-kinaza G, care inactivează MLCK și reduc astfel tonusul celulelor musculare netede vasculare. În plus, protein-kinaza G poate interacționa direct cu subunitatea de legare la miozină a MLCP (fosfataza lanțului ușor al miozinei), efectul fiind creșterea activității fosfatazice și scăderea tonusului vascular. Totodată, în celulele musculare netede vasculare NO activează mai multe mecanisme care determină reducerea mediată de protein-kinaza G a concentrației citoplasmatice a calciului, cum sunt: inactivarea dependentă de fosforilare a enzimei RhoA; scăderea formării de IP_3; fosforilarea substratului cGMP-kinazei asociat receptorului pentru IP_3, cu inhibiția consecutivă a funcției acestui receptor; fosforilarea fosfolambanului, care determină creșterea activității Ca^{2+}-ATPazelor intracelulare și astfel intensifică transportul calciului în reticulul sarcoplasmic; și stimularea dependentă de protein-kinaza G a activității Ca^{2+}-ATPazei din membrana celulară, probabil prin activarea Na^+,K^+-ATPazei sau prin hiperpolarizarea membranei celulare, secundară activării canalelor de calciu sensibile la K^+.

Controlul tonusului celulelor musculare netede vasculare

Tonusul celulelor musculare netede vasculare este guvernat de sistemul nervos autonom și de endoteliu, care acționează prin intermediul unor rețele de control foarte bine reglate. Neuronii autonomi străbat adventicea și pătrund în tunica medie, unde modulează tonusul celulelor musculare netede ca răspuns la stimularea baroreceptorilor și chemoreceptorilor din arcul aortic și din corpii carotidieni, precum și ca răspuns la stimularea termoreceptorilor tegumentari. Aceste componente reglatorii formează arcuri reflexe cu acțiune rapidă a căror activitate este modulată de impulsuri centrale, generate ca reacție la diverse impulsuri senzoriale (olfactive, vizuale, auditive, tactile) sau emoționale. Reglarea autonomă a tonusului vascular este mediată de trei clase de nervi: *simpatici*, ai căror neurotransmițători principali sunt epinefrina și norepinefrina; *parasimpatici*, având ca neurotransmițător principal acetilcolina; și *nonadrenergici/noncolinergici*, o clasă care include două subgrupuri – nervi nitrergici, cu neurotransmițător principal NO și nervi peptidergici, ai căror neurotransmițători principali sunt substanța P, peptida intestinală vasoactivă (VIP), peptida înrudită genetic cu calcitonina (CGRP = calcitonin gene-related peptide) și ATP.

Fiecare dintre acești neurotransmițători acționează prin intermediul unor receptori specifici exprimați de celulele musculare netede vasculare și modulează nivelul calciului intracelular, deci tonusul contractil. Norepinefrina activează receptorii α și epinefrina activează receptorii α și β (receptori adrenergici); de obicei norepinefrina activează receptori postsinaptici α1 în arterele mari și receptori postsinaptici α2 în arterele mici și în arteriole, producând vasoconstricție. Celulele musculare netede din majoritatea vaselor sangvine exprimă receptori β2-adrenergici și răspund la β-agoniști prin relaxare mediată de AMP ciclic. Acetilcolina eliberată din neuronii parasimpatici se leagă de receptori muscarinici (există cinci subtipuri, M1-5) exprimați de celulele musculare netede vasculare, producând vasorelaxare. În plus, NO crește eliberarea de acetilcolină din neuronii presinaptici, care la rândul ei stimulează eliberarea endotelială de NO. Neuronii nitrergici eliberează NO produs de NO sintetază, determinând relaxarea celulelor musculare netede vasculare prin mecanismele dependente și independente de GMP ciclic descrise mai sus. Toți neurotransmițătorii peptidergici au efect vasodilatator intens, reducând tonusul vascular în mod direct sau prin eliberarea endotelială de NO.

Endoteliul modulează tonusul musculaturii netede vasculare prin eliberarea directă a mai multor efectori precum NO, prostaciclină și factor hiperpolarizant derivat din endoteliu (care produc vasodilatație) și endotelină (care produce vasoconstricție). Eliberarea acestor substanțe este stimulată de factori mecanici (stres parietal, variații ciclice ale calibrului vascular) și de mediatori biochimici (agoniști purinergici, agoniști muscarinici, agoniști peptidergici), aceștia din urmă acționând prin intermediul unor receptori endoteliali specifici fiecărei clase.

Pe lângă acești modulatori locali, cu efect paracrin, tonusul musculaturii netede vasculare poate fi influențat și de mediatori circulanți precum norepinefrină și epinefrină, vasopresină, angiotensină II, bradikinină sau peptide natriuretice (ANP, BNP, CNP, DNP), după cum a fost prezentat mai sus.

REGENERAREA VASCULARĂ

Creșterea unor vase sangvine noi se poate produce ca răspuns la situații precum hipoxia cronică sau ischemia tisulară. Diverși factori de creștere, cum este factorul de creștere al endoteliului vascular (VEGF), activează o cascadă de semnalizare care stimulează proliferarea endotelială și formarea de structuri tubulare, proces numit *angiogeneză*. Acest proces stă la baza dezvoltării rețelelor vasculare colaterale din miocardul ischemic și este inițiat de activarea selectivă a celulelor progenitoare endoteliale, care pot fi deja prezente în peretele vascular sau pot avea originea în măduva hematogenă și se acumulează în țesutul ischemic corespunzător unei artere obstruate sau cu stenoză severă. În mod normal, la mamifere nu se produce arteriogeneză adevărată (adică formarea unui vas sangvin alcătuit din toate cele trei straturi). Descoperiri recente ale factorilor moleculari importanți în acest proces și a unor celule progenitoare care pot iniția și finaliza dezvoltarea de novo a vaselor sangvine reprezintă un domeniu de cercetare care progresează rapid.

FARMACOGENOMICĂ VASCULARĂ

În ultima decadă s-au înregistrat progrese considerabile în definirea diferențelor genetice care stau la baza variabilității individuale a răspunsurilor farmacologice. Mulți investigatori și-au orientat eforturile în direcția receptorilor și a enzimelor asociate cu modularea neuroumorală a funcției vasculare, precum și asupra enzimelor hepatice care metabolizează medicamentele vasoactive. Polimorfismele genetice asociate cu diferențe de răspuns vascular au adeseori (dar nu întotdeauna) legătură cu variabilitatea activității unor enzime sau a expresiei unor receptori specifici. Unele dintre aceste polimorfisme par a fi distribuite diferențiat în funcție de etnie sau gen. În **Tabelul 1-2** sunt trecute în revistă polimorfismele recent identificate, care stau la baza diferențelor de farmacogenetică vasculară.

BAZELE CELULARE ALE CONTRACȚIEI CARDIACE

ULTRASTRUCTURA CARDIACĂ

Aproximativ trei sferturi din masa ventriculară este reprezentată de celule musculare striate (miocite), cu lungime de 60–140 μm și diametru de 17-25 μm (**Fig. 1-4A**). Fiecare celulă conține multiple structuri alungite cu aspect striat (miofibrile) și dispunere longitudinală, compuse din structuri repetitive numite sarcomere. Citoplasma dintre miofibrile conține alți constituenți celulari, cum sunt nucleul unic localizat central, numeroase mitocondrii și reticulul sarcoplasmic (un sistem membranar intracelular).

Sarcomerul, unitatea structurală și funcțională a contracției, este delimitat de două linii întunecate adiacente, numite linii Z. Distanța dintre două linii Z succesive depinde de gradul de contracție sau alungire a mușchiului

TABELUL 1-2

POLIMORFISME GENETICE ASOCIATE CU FUNCȚIONAREA VASCULARĂ ȘI CU RISCUL DE BOALĂ

GENA DE INTERES	MODIFICAREA PREZENTĂ ÎN ALELA POLIMORFĂ	IMPLICAȚII CLINICE
Receptori α-adrenergici		
α-1A	Arg492Cys	Niciuna
α-2B	Glu9/G1712	Creșterea incidenței CHD
α-2C	A2cDcl3232-325	Diferențe etnice în riscul de hipertensiune arterială sau insuficiență cardiacă
Enzima de conversie a angiotensinei (ACE = angiotensin converting enzyme)	Polimorfism de inserție/deleție la nivelul intronului 16	Alela D sau genotipul DD se asociază cu răspuns crescut la inhibitorii ACE; datele referitoare la creșterea riscului de boală cardiacă aterosclerotică și de hipertensiune arterială sunt inconsistente
Receptorul tip I al angiotensinei II	1166A→C Ala-Cys	Creșterea răspunsului la angiotensină II și creșterea riscului de hipertensiune arterială asociată cu sarcina
Receptori β-adrenergici		
β-1	Ser49Gly	Creșterea frecvenței cardiace și a riscului de CMD
	Arg389Gly	Creșterea riscului de IC la persoanele de rasă neagră
β-2	Arg16Gly	Hipertensiune arterială familială, creșterea riscului de obezitate
	Glu27Gln	Hipertensiune arterială la persoanele de rasă albă cu diabet zaharat de tip 2
	Thr164Ile	Scăderea afinității receptorilor pentru agoniști și prognostic rezervat la cei cu IC
Receptor tip B2 pentru bradikinină	Cys58Thr, Cys412Gly, Thr21Met	Creșterea riscului de hipertensiune arterială la persoanele din anumite grupuri etnice
Sintetaza endotelială a oxidului nitric (eNOS)	Secvențe nucleotidice repetate prezente în intronii 4 și 13, Glu298Asp	Creșterea incidenței IM și a trombozei venoase
	Thr785Cys	Apariție precoce a bolii coronariene

Notă: CHD, boală cardiacă coronariană; CMD, cardiomiopatie dilatativă; IC, insuficiență cardiacă; IM, infarct miocardic.
Sursă: adaptat după B. Schaefer et al.: Heart Dis 5:129, 2003.

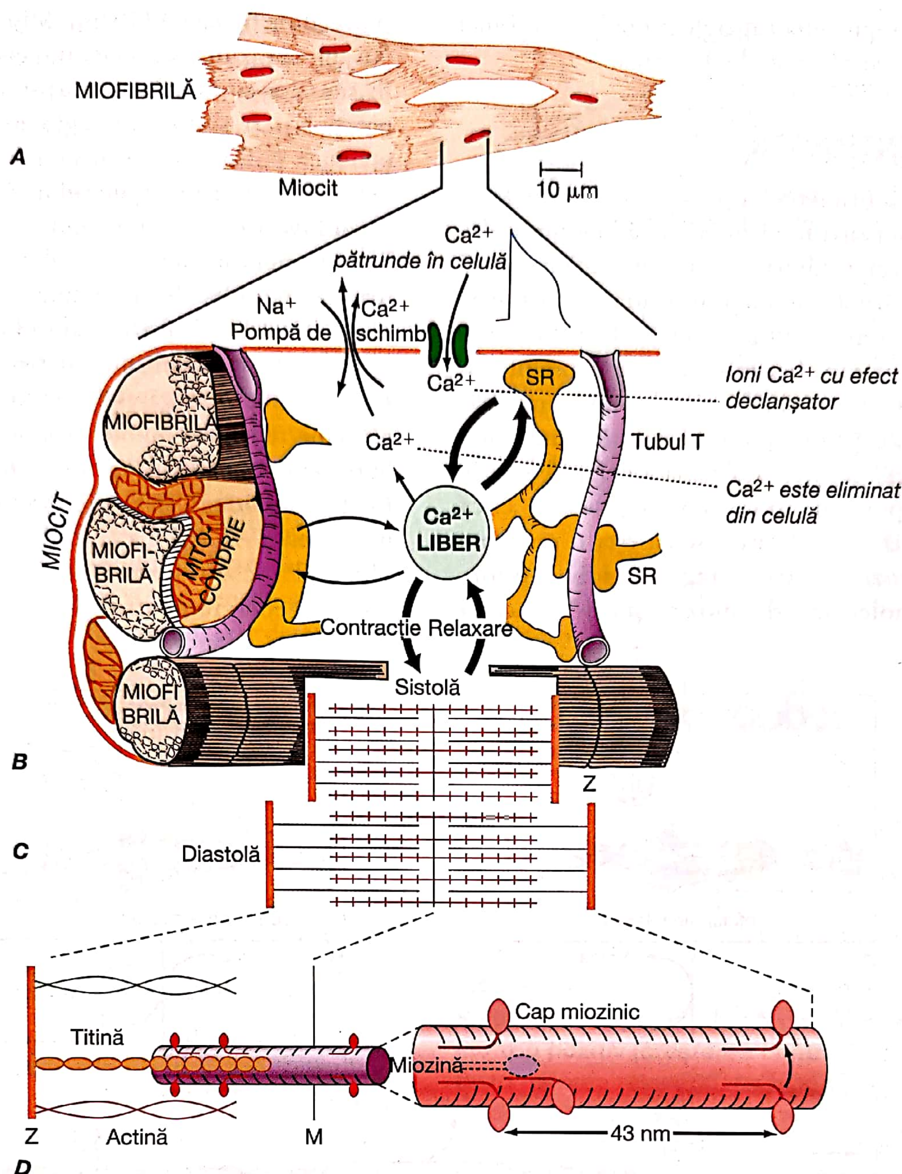


FIGURA 1-4

A. Miocite ramificate care formează miofibrilele cardiace. **B.** Rolul critic al variației concentrației citosolice a ionilor de calciu [Ca^{2+}]. Ionii de Ca^{2+} sunt reprezentați schematic cum pătrund în celulă printr-un canal de calciu deschis ca răspuns la sosirea undei de depolarizare propagate de-a lungul sarcolemei. Aceştia declanşează eliberarea Ca^{2+} din depozitele reticulului sarcoplasmic (SR), ceea ce creşte suplimentar concentrația citosolică a Ca^{2+} şi inițiază astfel ciclul contracție-relaxare. În final, cantitatea mică de Ca^{2+} care a pătruns în celulă de la exterior este eliminată predominant prin activitatea pompei de schimb Na^+/Ca^{2+}, pompele sarcolemice de Ca^{2+} fiind mai puțin implicate în acest proces. Gradul variabil de suprapunere a filamentelor de actină cu cele de miozină este ilustrat în sistolă (**B**), când concentrația calciului este maximă, şi în diastolă (**C**), când concentrația calciului este minimă. **D.** Capetele moleculelor de miozină, localizate la nivelul filamentelor groase, interacționează cu filamentele de actină. *(După L. H. Opie, Heart Physiology, cu permisiune. Copyright L. H. Opie, 2004.)*

şi variază între 1,6 şi 2,2 μm. La interiorul sarcomerului se observă benzi luminoase dispuse alternativ cu benzi întunecate, caracteristică ce conferă fibrelor miocardice aspectul striat vizibil la microscopul optic. În centrul sarcomerului este o bandă întunecată cu lungime constantă (1,5 μm) numită bandă A, care se învecinează cu două benzi luminoase de lungime variabilă, numite benzi I. La fel ca în cazul muşchiului scheletic, sarcomerele miocardice conțin două tipuri de miofilamente care se întrepătrund. Filamentele groase, compuse predominant din miozină, sunt localizate la nivelul benzii A. Acestea au grosimea de circa 10 nm (100 Å) şi sunt efilate la capete. Filamentele mai subțiri, compuse predominant din actină, pornesc de la linia Z şi traversează banda I pătrunzând în banda A. Au grosimea de aproximativ 5 nm (50 Å) şi lungimea de 1 μm. Aşadar, filamentele subțiri se suprapun cu cele groase numai la nivelul benzii întunecate (banda A), pe când banda luminoasă (banda I) conține doar filamente subțiri. Examinarea la microscopul electronic evidențiază în benzile A prezența unor punți care unesc filamentele groase cu

cele subțiri; acestea reprezintă capetele miozinei (vezi mai jos) aflate în contact cu filamentele de actină.

PROCESUL CONTRACTIL

La baza modelului filamentelor glisante pentru contracția musculară stă observația fundamentală că lungimea filamentelor groase și a celor subțiri rămâne constantă în cursul contracției și al relaxării. În momentul contracției filamentele de actină pătrund mai mult în banda A. Pe tot parcursul acestui proces lungimea benzii A rămâne constantă, în timp ce benzile I se scurtează și liniile Z se apropie între ele.

Molecula de *miozină* este o proteină fibroasă asimetrică, cu structură complexă și masă moleculară de aproximativ 500 000 Da; are o porțiune liniară cu lungimea de circa 150 nm (1 500 Å), la capătul căreia se găsește o porțiune globulară (capul miozinic). Aceste regiuni globulare formează punți între moleculele de miozină și cele de actină și posedă activitate ATPazică. Miofilamentul gros este compus din aproximativ 300 de molecule de miozină suprapuse în sens longitudinal, cu porțiunile liniare dispuse ordonat, polarizat, și porțiunile globulare proiectate la exterior pentru a putea interacționa cu actina și genera astfel forța necesară scurtării sarcomerului (**Fig. 1-4B**).

Actina are masă moleculară de aproximativ 47 000 Da. Filamentul subțire este alcătuit din două lanțuri formate din molecule de actină, dispuse elicoidal unul în jurul celuilalt sub forma unui dublu helix și susținute de o moleculă mai mare, numită tropomiozină. Pe fiecare astfel de filament se găsesc la intervale regulate grupuri de proteine reglatorii numite troponine (C, I și T) (**Fig. 1-5**) Spre deosebire de miozină, actina nu are activitate enzimatică intrinsecă, dar se combină reversibil cu miozina în prezența ATP și Ca^{2+}. Ionii de calciu activează domeniul ATPazic al miozinei, crescând rata de scindare a ATP, sursa de energie pentru contracție (Fig. 1-5). Activitatea

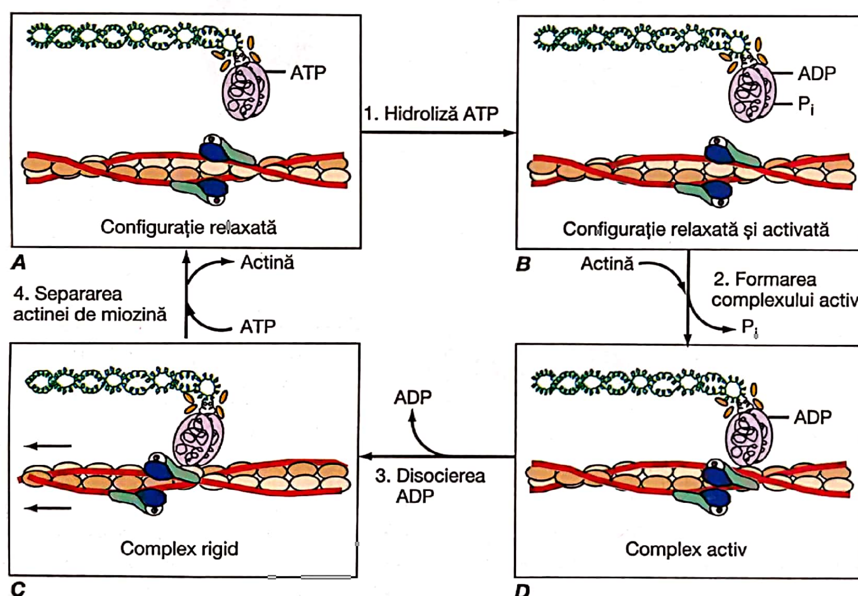


FIGURA 1-5
Patru etape ale contracției și relaxării mușchiului cardiac. În miocardul relaxat (***A***), legarea ATP de punțile transversale determină separarea capetelor miozinice de filamentele de actină. **Etapa 1.** Domeniul ATPazic al capului miozinic hidrolizează ATP-ul atașat, iar energia chimică a nucleotidei este transferată către puntea transversală, care astfel devine activată (***B***). Când concentrația citosolică a Ca^{2+} este scăzută, cum se întâmplă în mușchiul relaxat, reacția nu se poate desfășura, deoarece tropomiozina și complexul troponinic de pe filamentul subțire blochează interacțiunea situsurilor active ale actinei cu punțile transversale. Ca urmare, deși punțile transversale sunt activate, acestea nu pot interacționa cu actina. **Etapa 2.** Legarea Ca^{2+} de troponina C conduce la expunerea situsurilor active ale filamentelor subțiri, astfel încât punțile transversale ale miozinei interacționează cu actina și formează un complex activ (***D***) în care energia provenită din ATP este reținută în structura punții transversale, a cărei orientare încă nu s-a modificat. **Etapa 3.** Mușchiul se contractă când ADP disociază de puntea transversală. Această etapă conduce la formarea unui complex rigid cu energie scăzută (***C***), în care energia obținută din ATP a fost utilizată pentru efectuarea de lucru mecanic (mișcarea de baleiere a punții transversale). **Etapa 4.** Puntea transversală revine la starea de repaus, iar ciclul se încheie când o nouă moleculă de ATP se leagă de complexul rigid și induce disocierea acesteia de filamentul de actină. Acest ciclu se repetă până când calciul nu mai interacționează cu moleculele de troponină C de pe filamentele de actină, ceea ce face ca proteinele contractile să revină la starea de repaus, cu puntea transversală activată. ATP, adenozin-trifosfat; ATPază, adenozin-trifosfatază; ADP, adenozin-difosfat. *(După A. M. Katz, Heart failure: Cardiac function and dysfunction, în Atlas of Heart Disease,, ed. 3, W. S. Colucci (ed). Philadelphia, Current Medicine, 2002)*

ATPazică a miozinei determină rata de formare și scindare a punților transversale de actomiozină, proces de care depinde viteza contracției musculare. Când mușchiul se află în repaus, această interacțiune este inhibată de tropomiozină. *Titina* (**Fig. 1-4D**) este o proteină mare și flexibilă, prezentă în miofibrile, care unește filamentul de miozină cu linia Z. Elongarea reversibilă a acesteia contribuie la elasticitatea cordului.

În timpul activării miocitelor cardiace, ionii de calciu se atașează de troponina C și induc astfel o modificare conformațională a tropomiozinei (proteină reglatoare); în urma acestei modificări sunt expuse zonele filamentului de actină la nivelul cărora se conectează punțile transversale (Fig. 1-5). Interacțiunea repetitivă între capetele miozinice și filamentele de actină este numită *activare ciclică a punților transversale* (cross-bridge cycling) și determină glisarea filamentelor de actină de-a lungul filamentelor de miozină, ceea ce produce scurtare și/sau tensionare musculară. Scindarea ulterioară a ATP conduce la desprinderea punții transversale miozinice de filamentul de actină. În prezența ATP (Fig. 1-5), punțile transversale se formează și disociază ciclic atât timp cât nivelul Ca^{2+} este suficient de mare; atunci când $[Ca^{2+}]$ scade sub o valoare critică, interacțiunile între punțile transversale miozinice și filamentele de actină sunt din nou blocate de complexul troponină-tropomiozină (**Fig. 1-6**).

Concentrația intracitoplasmatică a Ca^{2+} este principalul mediator al inotropismului cardiac. Acțiunea fundamentală a majorității agenților care cresc contractilitatea cardiacă (efect inotrop pozitiv), cum sunt glicozidele digitalice și agoniștii β-adrenergici, constă în creșterea $[Ca^{2+}]$ în vecinătatea miofilamentelor, stimulând astfel procesul de activare ciclică a punților transversale. Creșterea frecvenței impulsurilor nervoase transmise prin nervii adrenergici cardiaci stimulează contractilitatea mușchiului cardiac prin eliberare de norepinefrină din terminațiile nervoase adrenergice. Norepinefrina se leagă de receptorii β-adrenergici miocardici și, prin intermediul proteinelor Gs (proteine G = proteine care leagă ribonucleotide cu guanină), activează enzima adenilat-ciclază, ceea ce conduce la sinteza mesagerului secundar intracelular AMP ciclic pornind de la ATP. La rândul său, AMP ciclic activează protein-kinaza A (PKA), care fosforilează canalele de Ca^{2+} din sarcolema miocitelor și crește astfel influxul miocitar de calciu. Alte funcții ale PKA sunt prezentate mai jos.

Reticulul sarcoplasmic (SR) (**Fig. 1-7**) este o rețea anastomotică complexă de canale intracelulare poziționate în jurul miofibrilelor. Tubulii membranari cu dispoziție longitudinală înconjoară îndeaproape suprafața sarcomerelor, însă nu prezintă continuitate directă cu spațiul extracelular. Există însă un sistem de tubuli transverși (sistem T) foarte similar cu SR din punct de vedere structural și funcțional, format din invaginații tubulare ale sarcolemei care pătrund în fibra miocardică de-a lungul liniilor Z, adică la capetele sarcomerelor.

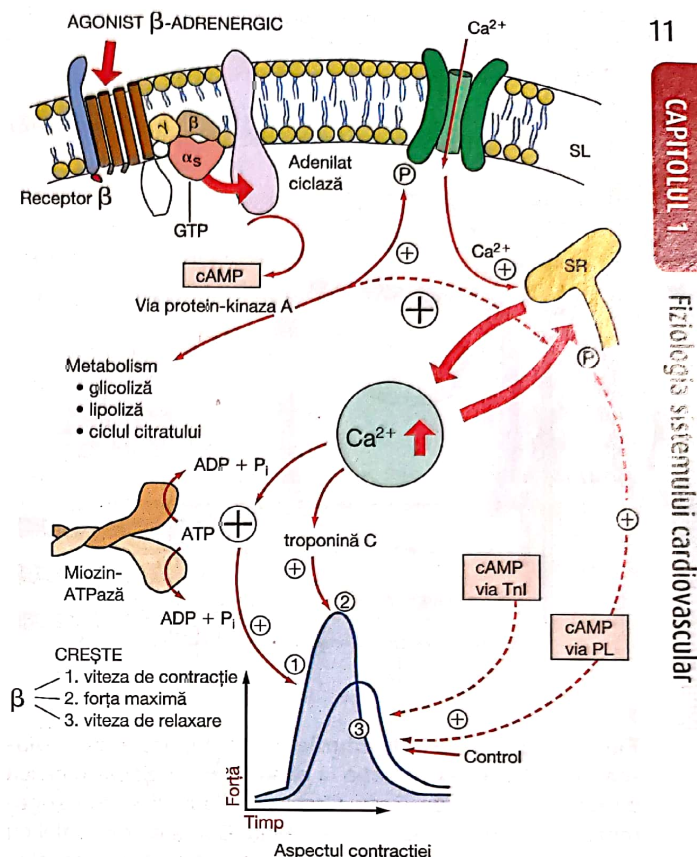


FIGURA 1-6
Sistemele de semnalizare cu rol în medierea efectelor inotrop pozitiv (creșterea contractilității) și lusitrop pozitiv (creșterea relaxării) ale stimulării β-adrenergice. Când un agonist β-adrenergic interacționează cu un receptor β, o serie de modificări mediate de proteine G determină activarea adenilat-ciclazei și formarea de adenozin-monofosfat ciclic (AMPc). Acesta din urmă acționează prin intermediul protein-kinazei A, cu stimularea metabolismului (**stânga**) și fosforilarea canalelor de Ca^{2+} (***dreapta***). Consecința este deschiderea canalelor de Ca^{2+}, urmată de amplificarea influxului ionilor de calciu prin sarcolema (SL) tubulilor T. Acești ioni Ca^{2+} induc eliberarea unei cantități suplimentare de Ca^{2+} din reticulul sarcoplasmic și cresc nivelul citosolic al Ca^{2+}, cu activarea consecutivă a troponinei C. De asemenea, ionii Ca^{2+} cresc rata de scindare a adenozin-trifosfatului (ATP) în adenozin-difosfat (ADP) și fosfat anorganic (Pi). Creșterea activității ATPazice a miozinei explică viteza crescută a contracției, în timp ce activarea crescută a troponinei C explică dezvoltarea mai rapidă a forței maxime. Mărirea vitezei de relaxare are la bază activarea fosfolambanului de către AMPc, o proteină de pe membrana sarcoplasmică ce controlează viteza de recaptare a calciului în SR. Acest ultim efect explică accentuarea relaxării (efect lusitrop). P, fosforilare; PL, fosfolamban; TnI, troponină I. *(După L. H. Opie, Heart Physiology, cu permisiune. Copyright L. H. Opie, 2004)*

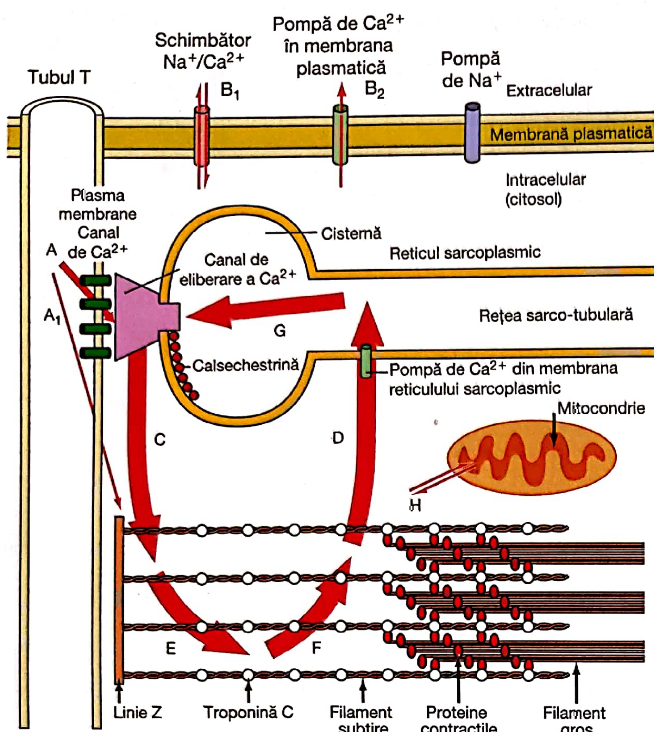


FIGURA 1-7
Fluxurile de Ca^{2+} și structurile cheie implicate în cuplarea excitației cu contracția la nivel cardiac. Săgețile indică direcția fluxurilor de Ca^{2+}. Grosimea fiecărei săgeți sugerează magnitudinea fluxului de calciu. Cuplarea excitației cu contracția și procesul de relaxare sunt reglate de două cicluri ale ionilor Ca^{2+}. Ciclul mai amplu se desfășoară în totalitate intracelular și implică fluxuri de Ca^{2+} orientate înspre și dinspre reticulul sarcoplasmic, precum și legarea și disocierea Ca^{2+} de troponina C. Ciclul mai mic, parțial extracelular, presupune deplasarea ionilor Ca^{2+} în și din celulă. Potențialul de acțiune induce deschiderea canalelor de Ca^{2+} din membrana plasmatică, permițând pătrunderea pasivă a Ca^{2+} din lichidul extracelular în celulă (***săgeata A***). Din totalul cantității de Ca^{2+} pătrunse astfel în citoplasmă, numai o mică parte este implicată în activarea proteinelor contractile (***săgeata A1***). Ciclul extracelular este completat când ionii Ca^{2+} sunt transportați înapoi în lichidul extracelular prin două fluxuri membranare mediate de schimbătorul sodiu-calciu (***săgeata B1***) și de pompa de calciu din plasmalemă (***săgeata B2***). În cadrul ciclului intracelular, Ca^{2+} este eliberat pasiv din depozite (***săgeata C***) și inițiază contracția; relaxarea cordului se produce prin captarea activă a Ca^{2+} de către pompele de calciu prezente în membrana reticulului sarcoplasmic (***săgeata D***). În urma acestui proces ionii activatori Ca^{2+} se reacumulează în reticulul sarcoplasmic, unde sunt depozitați sub formă de complexe formate cu calsechestrină și cu alte proteine care leagă calciu. Ionii Ca^{2+} eliberați din reticulul sarcoplasmic inițiază sistola prin legare de troponina C (***săgeata E***). Scăderea concentrației citoplasmatice a Ca^{2+} prin recaptare în reticulul sarcoplasmic determină disocierea Ca^{2+} de troponină (***săgeata F***) și conduce la relaxarea cordului. Un flux bidirecțional de calciu există și între citoplasmă și mitocondrii (***H***). *(Adaptat după Katz.)*

ACTIVAREA CARDIACĂ

Celulele cardiace inactive sunt polarizate electric, având la interior sarcină electrică negativă în raport cu spațiul extracelular și potențial transmembranar de -80 până la -100 mV (Cap. 14). În sarcolemă (care la miocitele în repaus este relativ impermeabilă pentru Na^+) există pompe Na^+/K^+ energodependente, care elimină Na^+ din celulă; acest tip de pompă joacă un rol critic în stabilirea potențialului de repaus. Așadar, intracelular $[K^+]$ este relativ ridicată și $[Na^+]$ este mult mai mică, în timp ce în spațiul extracelular situația este inversă, cu $[Na^+]$ mare și $[K^+]$ mică. Totodată, în stare de repaus, $[Ca^{2+}]$ extracelular depășește cu mult concentrația calciului liber intracelular.

Cele patru faze ale potențialului de acțiune sunt ilustrate în Fig. 14-1B. În timpul platoului (faza 2) există un influx lent prin canalele tip L de Ca^{2+} prezente în sarcolemă (Fig. 14-7). Unda depolarizantă care se propagă la suprafața celulară pătrunde în profunzimea celulei prin sistemul ramificat al tubilor T. Cantitatea absolută de Ca^{2+} care traversează sarcolema și sistemul T este relativ mică, fiind insuficientă pentru activarea completă a aparatului contractil. Însă acest curent de Ca^{2+} declanșează eliberarea unor cantități mult mai mari de Ca^{2+} din SR, proces numit *eliberare de Ca^{2+} indusă de Ca^{2+}*. Aceasta din urmă este factorul determinant major al nivelului intracitoplasmatic de Ca^{2+}, deci al contractilității miocardice.

Calciul iese din SR printr-un canal de eliberare a Ca^{2+}, o izoformă cardiacă a receptorului pentru ryanodină (RyR2) care controlează $[Ca^{2+}]$ intracitoplasmatică și, la fel ca în celulele musculare netede vasculare, stă la baza modificărilor locale ale concentrației Ca^{2+}, numite impulsuri de calciu. RyR2 este inhibat de multe proteine reglatoare, cum este *calstabina 2*, care blochează astfel eliberarea Ca^{2+} din SR. PKA induce disocierea calstabinei de pe RyR2, crescând eliberarea de Ca^{2+} și contractilitatea miocardică. Nivelul excesiv de catecolamine plasmatice și eliberarea de norepinefrină din terminațiile nervoase simpatice cardiace activează marcat PKA, ceea ce determină hiperfosforilarea calstabinei 2 și disocierea acesteia de RyR2. În consecință, eliberarea Ca^{2+} din SR continuă până când depozitul sarcoplasmic este epuizat, iar, ca urmare, contractilitatea cardiacă scade (cu instalarea insuficienței cardiace) și se declanșează aritmii ventriculare.

Calciul eliberat din SR difuzează spre miofibrile, la nivelul cărora se combină cu troponina C (după cum a fost deja prezentat; Fig. 1-6). Blocând acest inhibitor al contracției, Ca^{2+} induce scurtarea miofilamentelor. În timpul repolarizării, prin activitatea pompei de Ca^{2+} din SR – numită SR Ca^{2+} ATPază ($SERCA_{2A}$) – Ca^{2+} se reacumulează în SR împotriva gradientului de concentrație și este stocat la acest nivel prin atașare de o proteină numită *calsechestrină*. Reacumularea calciului în depozitele intracelulare este un proces energodependent ce scade $[Ca^{2+}]$ citoplasmatică la valori care inhibă interacțiunile actomiozinice responsabile pentru contracție și astfel conduce la relaxarea miocardului. Totodată, la nivelul sarcolemei se desfășoară un proces de schimb între Ca^{2+} și Na^+ (Fig. 1-7), care

contribuie la reducerea [Ca^{2+}] citoplasmatice. PKA dependentă de AMP ciclic fosforilează *fosfolambanul*, o proteină din SR; ca urmare, este permisă activarea pompei de Ca^{2+} și crește astfel captarea Ca^{2+} în SR, accelerând rata de relaxare și asigurând acumularea unei cantități mai mari de Ca^{2+} care să fie eliberată în cursul depolarizării următoare (efect care stimulează contractilitatea).

Așadar, acțiunea combinată a membranei celulare, tubulilor transverși și SR, cu capacitatea lor de a transmite potențialul de acțiune și de a elibera și ulterior reacumula Ca^{2+}, joacă un rol fundamental în contracția și relaxarea ritmică a mușchiului cardiac. Aceste funcții pot fi dereglate de modificările genetice sau farmacologice ale oricărei componente, indiferent de etiologie.

CONTROLUL PERFORMANȚEI ȘI AL DEBITULUI CARDIAC

În cazul cordului normal, gradul de scurtare a miocardului (deci volumul bătaie) este influențat predominant de trei elemente: (1) lungimea mușchiului la începutul contracției (presarcina); (2) tensiunea pe care mușchiul trebuie să o dezvolte în timpul contracției (postsarcina); și (3) contractilitatea musculară, care se referă la gradul scurtării și viteza de scurtare a miocardului indiferent de valorile presarcinii și postsarcinii. Principalii factori determinanți ai presarcinii, postsarcinii și contractilității sunt prezentați în **Tabelul 1-3**.

TABELUL 1-3

FACTORII DETERMINANȚI AI VOLUMULUI BĂTAIE

I. Presarcina ventriculară
- a. Volumul sangvin
- b. Distribuția volumului sangvin
  - i. Poziția corpului
  - ii. Presiunea intratoracică
  - iii. Presiunea intrapericardică
  - iv. Tonusul venos
  - v. Acțiunea de pompă a mușchilor scheletici
- c. Contracția atrială

II. Postsarcina ventriculară
- a. Rezistența vasculară sistemică
- b. Elasticitatea arborelui arterial
- c. Volumul sangvin arterial
- d. Tensiunea din peretele ventricular
  - i. Raza ventriculară
  - ii. Grosimea peretelui ventricular

III. Contractilitatea miocardică[a]
- a. [Ca^{2+}] intramiocardică ↑↓
- b. Activitatea nervilor adrenergici cardiaci ↑↓[b]
- c. Catecolaminele circulante ↑↓[b]
- d. Frecvența cardiacă ↑↓[b]
- e. Agenții inotropi exogeni ↑
- f. Ischemia miocardică ↓
- g. Moartea celulelor miocardice (necroză, apoptoză, autofagie) ↓
- h. Modificări ale proteinelor din componența sarcomerelor sau citoscheletului ↓
  - i. De cauză genetică
  - ii. Secundare supraîncărcării hemodinamice
- i. Fibroza miocardică ↓
- j. Eliberarea cronică excesivă de neurohormoni ↓
- k. Remodelarea ventriculară ↓
- l. Hipertrofia miocardică cronică și/sau excesivă ↓

[a] Săgețile indică direcția efectului exercitat de factorii determinanți ai contractilității

[b] Contractilitatea inițial crește, iar ulterior scade

Rolul lungimii musculare (presarcina)

Presarcina determină lungimea sarcomerelor la începutul contracției. Intensitatea contractilă este maximă atunci când sarcomerele au lungimea de 2,2 μm. La această lungime, cele două seturi de miofilamente sunt dispuse astfel încât suprafața lor de interacțiune este maximă. Lungimea sarcomerului reglează și gradul activării sistemului contractil, adică sensibilitatea acestuia la Ca^{2+}. Conform acestui concept, numit *activare dependentă de lungime*, sensibilitatea miofilamentelor la Ca^{2+} este maximă tot atunci când lungimea sarcomerului este optimă.

Relația între lungimea inițială a fibrelor musculare și forța generată este foarte importantă pentru funcționarea mușchiului cardiac. Această relație stă la baza legii Starling a cordului, conform căreia în anumite limite forța contracției ventriculare este proporțională cu gradul de alungire telediastolică a miocardului; în cazul cordului normal, aceasta din urmă este puternic corelată cu volumul telediastolic ventricular.

Performanța cardiacă

Presiunea telediastolică ventriculară, sau presiunea „de umplere", se folosește uneori ca surogat pentru volumul telediastolic. În cazul cordului izolat și al preparatelor cord-pulmon, volumul bătaie variază direct proporțional cu lungimea telediastolică a fibrelor musculare (presarcina) și invers proporțional cu rezistența arterială (postsarcina), iar pe măsură ce se instalează insuficiența cardiacă și contractilitatea scade, volumul bătaie devine progresiv mai mic, deși volumul telediastolic rămâne normal sau chiar crește. Relația între presiunea telediastolică ventriculară și travaliul ventricular (curba funcției ventriculare) oferă o definiție utilă a nivelului de contractilitate cardiacă in vivo. Creșterea contractilității este urmată de deplasarea curbei funcției ventriculare superior și la stânga (la orice nivel al presiunii telediastolice ventriculare volumul bătaie este mai mare sau la orice valoare a volumului bătaie volumul telediastolic este mai mic), în timp ce scăderea contractilității se caracterizează prin deplasarea curbei inferior și la dreapta (**Fig. 1-8**).

Postsarcina ventriculară

În cazul cordului normal, ca și în cazul miocardului izolat, gradul și viteza scurtării fibrelor musculare la orice valoare a presarcinii și a contractilității miocardice sunt invers proporționale cu postsarcina, adică cu rezistența care se

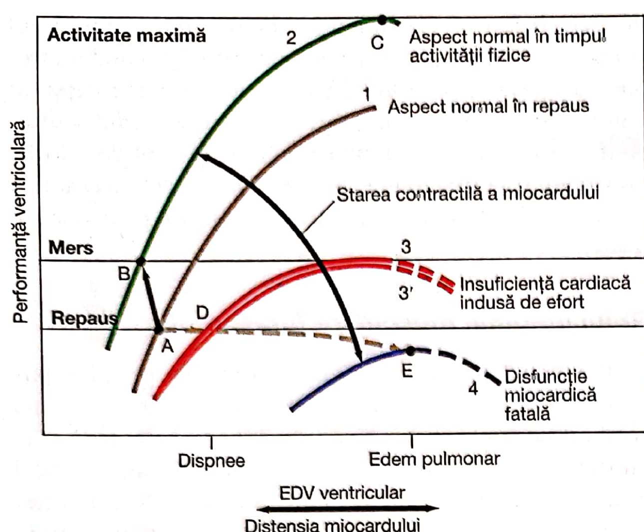


FIGURA 1-8

Interacțiunile între diverși factori care influențează volumul telediastolic (EDV) ventricular prin gradul distensiei miocardice și modularea stării contractile a mușchiului cardiac. Pe abscisă sunt trecute valorile EDV asociate cu presiuni de umplere care produc dispnee și edem pulmonar. Pe ordonată este trecut nivelul performanței ventriculare necesare atunci când subiectul este în repaus, se deplasează normal sau depune efort maximal. Liniile întrerupte corespund curbelor descendente ale performanței ventriculare; acest aspect este rar observat în cursul vieții, dar ilustrează nivelul performanței ventriculare în cazul în care volumul telediastolic ar putea fi crescut la valori foarte mari. Pentru explicații suplimentare, vezi textul. *[Modificat după W. S. Colucci și E. Braunwald: Pathophysiology of Heart Failure, în Braunwald's Heart Disease, ed. 7, D. P. Zipes et al. (ed). Philadelphia, Elsevier, 2005.]*

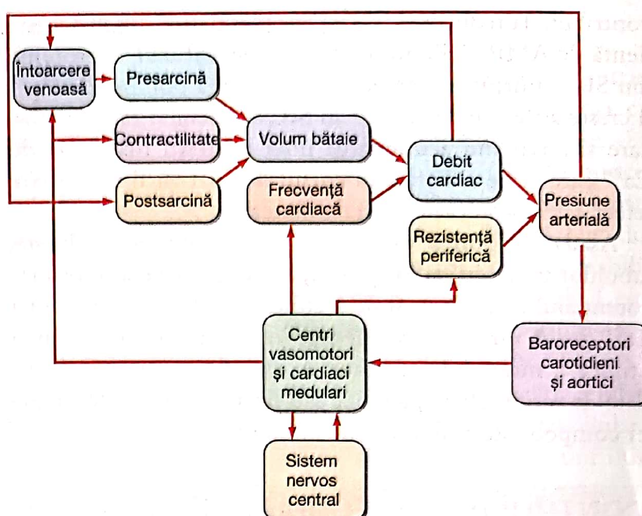


FIGURA 1-9

Efectul interacțiunilor între presarcină, contractilitate și postsarcină asupra volumului bătaie, în cazul circulației normale. Volumul bătaie și frecvența cardiacă determină debitul cardiac, iar acesta din urmă, împreună cu rezistența vasculară periferică, determină presiunea arterială de perfuzie tisulară. Valoarea postsarcinii este influențată și de caracteristicile sistemului arterial, iar creșterea acesteia conduce la scăderea volumului bătaie. Interacțiunile acestor componente sunt monitorizate de baroreceptorii arterelor carotide și ai arcului aortic, care printr-un mecanism de feedback transmit informații către centrii medulari superiori cardiaci și vasomotori și spre sistemul nervos central, modulând astfel frecvența cardiacă, rezistența vasculară periferică, întoarcerea venoasă și contractilitatea cordului. *[După M. R. Starling: Physiology of myocardial contraction, în Atlas of Heart Failure: Cardiac Function and Dysfunction, ed. 3, W. S. Colucci și E. Braunwald (ed). Philadelphia, Current Medicine, 2002]*

opune scurtării musculare. La persoanele sănătoase, postsarcina poate fi definită ca tensiunea dezvoltată în peretele ventricular pe parcursul ejecției. Este determinată atât de presiunea aortică, cât și de volumul ventricular și de grosimea peretelui ventricular. Conform legii lui Laplace, tensiunea din fibrele miocardice este egală cu produsul între presiunea intraventriculară și raza ventriculară, împărțit la grosimea peretelui ventricular. Ca urmare, pentru orice valoare a presiunii aortice, postsarcina ventriculului stâng dilatat este mai mare decât cea a ventriculului stâng normal. De asemenea, păstrând constante presiunea aortică și volumul diastolic ventricular, postsarcina este mai mică dacă ventriculul este hipertrofiat decât dacă este normal. La rândul ei, presiunea aortică depinde de rezistența vasculară periferică, de caracteristicile fizice ale arborelui arterial și de volumul sangvin prezent în sistemul arterial la începutul ejecției.

Postsarcina ventriculară este un factor reglator critic al performanței cardiovasculare (**Fig. 1-9**). După cum a fost deja menționat, atât creșterea presarcinii, cât și a contractilității determină scurtarea mai accentuată a fibrelor miocardice, în timp ce creșterea postsarcinii are efect invers. Factorii determinanți ai volumului bătaie sunt gradul scurtării fibrelor miocardice și volumul ventricular stâng. Creșterea presiunii arteriale (de exemplu, vasoconstricție) mărește postsarcina (care se opune scurtării fibrelor miocardice), astfel încât volumul bătaie scade.

Când contractilitatea miocardică scade și ventriculul se dilată, postsarcina crește (conform legii lui Laplace) și limitează debitul cardiac. Mărirea postsarcinii poate fi și consecința stimulilor neurali și umorali generați ca răspuns la scăderea debitului cardiac. În această situație, creșterea postsarcinii reduce și mai mult debitul cardiac, crescând astfel volumul ventricular și inițiind un cerc vicios, în special la pacienții cu boală cardiacă ischemică și aport miocardic de O_2 limitat. Tratamentul cu vasodilatatoare are efect contrar; prin reducerea postsarcinii determină creșterea debitului cardiac (Cap. 17).

În mod normal, diferiții factori care influențează performanța cardiacă (enumerați mai sus) interacționează într-o manieră complexă pentru a menține debitul cardiac la

un nivel adecvat necesităților metabolice tisulare (Fig. 1-9); interferența cu un singur astfel de mecanism nu influențează debitul cardiac. De exemplu, reducerea moderată a volemiei sau pierderea contribuției atriale la umplerea ventriculară pot fi de obicei tolerate în repaus fără scăderea debitului cardiac. În aceste circumstanțe, alte mecanisme – precum creșterea frecvenței de descărcare a nervilor adrenergici cardiaci, creșterea frecvenței cardiace și a tonusului venos – intervin compensator la persoanele sănătoase pentru a menține debitul cardiac.

Activitatea fizică

Răspunsul la activitatea fizică ilustrează interacțiunile între cei trei factori determinanți ai volumului bătaie: presarcina, postsarcina și contractilitatea (Fig. 1-8). Hiperventilația, activitatea de pompă a mușchilor în activitate și venoconstricția din timpul efortului determină creșterea întoarcerii venoase, deci a umplerii ventriculare și a presarcinii (Tabelul 1-3). Totodată, intensificarea stimulării adrenergice cardiace, creșterea catecolaminelor circulante și tahicardia din timpul efortului acționează combinat pentru a mări contractilitatea miocardică (Fig. 1-8, curbele 1 și 2) și împreună cresc volumul bătaie și travaliul cardiac, fără modificarea sau chiar cu reducerea presiunii telediastolice și volumului telediastolic (Fig. 1-8, punctele A și B). La nivelul mușchilor în activitate se produce vasodilatație, care limitează tendința de creștere a presiunii arteriale în momentul măririi debitului cardiac (comparativ cu starea de repaus, acesta din urmă poate crește de până la cinci ori în cursul efortului maximal). Datorită vasodilatației, creșterea marcată a debitului cardiac în timpul activității fizice este însoțită numai de o creștere moderată a tensiunii arteriale.

EVALUAREA FUNCȚIEI CARDIACE

Există mai multe tehnici prin care se poate evidenția disfuncția cardiacă. În insuficiența cardiacă debitul cardiac și volumul bătaie de obicei scad, dar acești parametri pot rămâne și în limite normale. Un indicator mai sensibil al funcției cardiace este fracția de ejecție, adică raportul dintre volumul bătaie și volumul telediastolic (valoare normală 67 ± 8%), care este adeseori scăzută la cei cu insuficiență cardiacă sistolică, inclusiv când volumul bătaie este normal. Ca alternative, disfuncția sistolică a ventriculului stâng poate fi semnalată de creșterea volumului telediastolic ventricular (valoare normală 75 ± 20 ml/m^2) sau a volumului telesistolic (valoare normală 25 ± 7 ml/m^2).

Tehnicile imagistice neinvazive, în special ecocardiografia, scintigrafia cu radionuclizi și IRM cardiacă (Cap. 12) sunt foarte utile pentru evaluarea clinică a funcției miocardice. Acestea permit măsurarea volumelor telediastolic și telesistolic, a fracției de ejecție și a ratei de scurtare sistolică, iar, totodată, cu ajutorul lor se pot evalua umplerea ventriculară (vezi mai jos) și contracția și relaxarea regionale. Acestea din urmă sunt importante îndeosebi la pacienții cu ischemie cardiacă, deoarece infarctul miocardic produce leziuni limitate ale mușchiului cardiac.

Măsurarea debitului cardiac, a fracției de ejecție și a volumelor ventriculare este problematică, deoarece aceste variabile sunt puternic influențate de gradul umplerii ventriculare. Astfel, scăderea fracției de ejecție și a debitului cardiac pot fi observate atât la pacienți cu funcție ventriculară normală și presarcină scăzută (de exemplu, hipovolemie), cât și la pacienți cu postsarcină crescută (de exemplu, hipertensiune arterială acută).

Relația dintre presiunea telesistolică ventriculară stângă și volumul telesistolic ventricular este un indicator foarte util al performanței ventriculare, deoarece nu depinde de presarcină și postsarcină (**Fig. 1-10**). Pentru orice nivel al contractilității miocardice, volumul telesistolic al ventriculului stâng variază invers proporțional cu presiunea telesistolică; pe măsură ce contractilitatea scade, volumul telesistolic (la orice valoare a presiunii telesistolice) crește.

FUNCȚIA DIASTOLICĂ

Umplerea ventriculară este influențată de gradul și viteza relaxării miocardice, care la rândul lor sunt determinate de rata recaptării Ca^{2+} în SR; aceasta din urmă este crescută de stimularea adrenergică și redusă de ischemie, care diminuează cantitatea de ATP disponibilă pentru pomparea Ca^{2+}

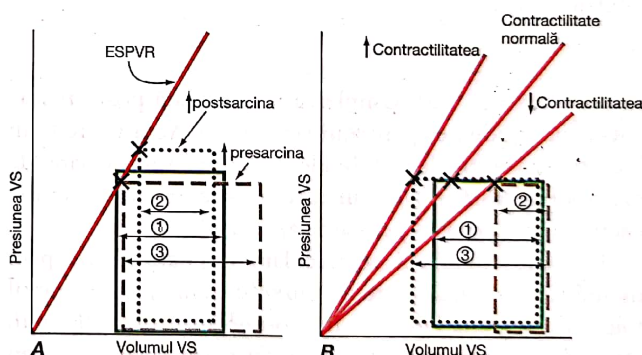


FIGURA 1-10
Răspunsurile ventriculului stâng la creșterea postsarcinii, creșterea presarcinii și la creșterea și scăderea contractilității sunt ilustrate în planul presiune-volum. ***A.*** Efectele creșterii presarcinii și a postsarcinii asupra relației presiune-volum. Deoarece contractilitatea nu se modifică, relația telesistolică între presiune și volum (ESPVR = end-systolic pressure volume relation) este neschimbată. Creșterea postsarcinii determină scăderea volumului bătaie (1→2); în cazul creșterii presarcinii, volumul bătaie devine mai mare (1→3). ***B.*** Creșterea contractilității miocardice la aceeași valoare a volumului telediastolic ventricular stâng determină deplasarea la stânga a buclei ESPVR normale (pentru orice valoare a presiunii telesistolice, volumul telesistolic este mai mic) și creșterea volumului bătaie (1→3). În cazul reducerii contractilității miocardice, bucla ESPVR se deplasează la dreapta; volumul telesistolic crește, iar volumul bătaie scade (1→2).

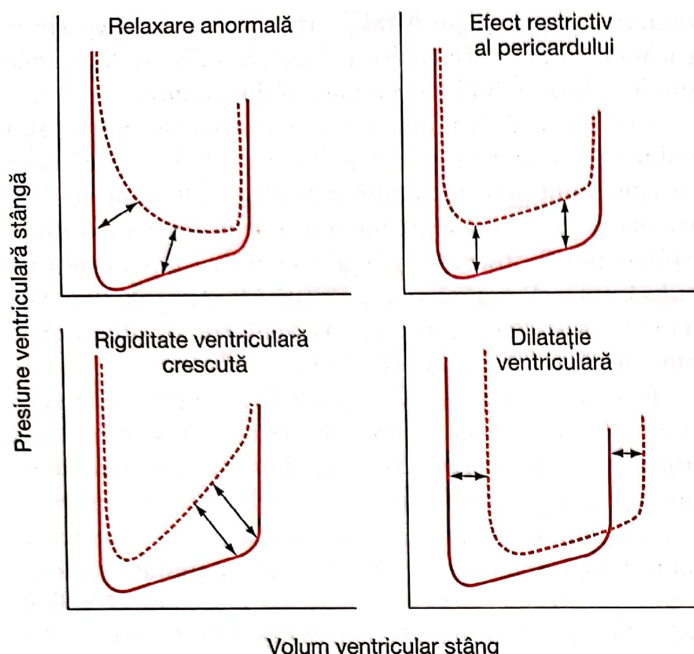


FIGURA 1-11
Mecanisme care produc disfuncție diastolică reflectată în modificarea relației presiune-volum. Este ilustrată numai jumătatea inferioară a buclei presiune-volum. Liniile continue corespund aspectului normal; liniile întrerupte reprezintă aspectul observat la pacienți cu disfuncție diastolică. *(După J. D. Carroll et al.: The differential effects of positive inotropic and vasodilatator therapy on diastolic properties in patients with congestive cardiomiopathy. Circulation 74:815, 1986.)*

în SR (vezi mai sus). Umplerea ventriculară poate fi scăzută și de rigiditatea peretelui ventricular. Aceasta crește în hipertrofia ventriculară, în bolile infiltrative ventriculare (de exemplu amiloidoză), sau în cazul restricției extrinseci (de exemplu comprimare pericardică) (**Fig. 1-11**).

Evaluarea umplerii ventriculare se poate realiza prin măsurarea continuă a vitezei fluxului sangvin transmitral folosind ecografia Doppler. În mod normal, viteza fluxului este mai mare la începutul diastolei ventriculare decât în timpul sistolei atriale; când relaxarea ventriculară este afectată ușor sau moderat, rata umplerii protodiastolice scade, în timp ce viteza umplerii presistolice crește. Când relaxarea ventriculară este afectată mai sever, tiparul umplerii ventriculare se „pseudonormalizează" și umplerea ventriculară inițială devine mai rapidă pe măsură ce presiunea atrială în amonte de ventriculul stâng rigid crește.

METABOLISMUL CARDIAC

Cordul necesită aport continuu de energie (sub formă de ATP) nu numai pentru desfășurarea funcției de pompă, ci și pentru reglarea fluxurilor ionice și a gradientelor de concentrație intracelulare și transmembranare. Dintre mecanismele implicate în pomparea sângelui, principalii factori determinanți ai necesităților energetice crescute ale cordului (care consumă aproximativ 15% din oxigenul necesar întregului organism) sunt dezvoltarea tensiunii, frecvența contracțiilor și nivelul contractilității miocardice.

Producția de ATP depinde în cea mai mare parte de oxidarea diferitelor substraturi [glucoză și acizi grași liberi (AGL)]. AGL miocardici provin din AGL circulanți, generați predominant prin lipoliză în țesutul adipos, în timp ce glucoza miocitară este obținută atât din plasmă, cât și prin consumul depozitelor intracelulare de glicogen (glicogenoliză). Între utilizarea acestor două surse principale de acetil-CoA există o relație inversă. Glucoza este scindată în citoplasmă cu formare de piruvat, o moleculă cu trei atomi de carbon care intră în ciclul acidului citric (ciclul Krebs) și contribuie la sinteza de ATP prin generarea unor substraturi consumate în procesul de fosforilare oxidativă mitocondrială; ulterior ATP trece din compartimentul mitocondrial în citoplasmă. ADP intracelular, rezultat în urma consumului de ATP, stimulează sinteza mitocondrială de ATP.

În cazul repausului alimentar și fizic, concentrația plasmatică a AGL este ridicată și captarea lor miocardică este crescută, aceștia reprezentând sursa principală de acetil-CoA (aproximativ 70%). Postprandial, odată cu creșterea nivelului sangvin de glucoză și insulină, oxidarea glucozei se intensifică și oxidarea AGL se diminuează. Creșterea travaliului cardiac, administrarea de agenți inotropi, hipoxia și ischemia ușoară determină creșterea captării miocardice de glucoză, stimulează producția de glucoză prin glicogenoliză și intensifică metabolizarea glucozei la piruvat (glicoliză). Prin contrast, stimularea β-adrenergică (de exemplu, stări de stres) crește nivelul circulant de AGL și metabolismul acestora în defavoarea glucozei. Ischemia severă inhibă enzima piruvat-dehidrogenază, astfel încât, deși catabolismul glicogenului și al glucozei este stimulat, glucoza este metabolizată doar până la acid lactic (glicoliză anaerobă), care nu intră în ciclul acidului citric. Prin glicoliză anaerobă este produsă o cantitate de ATP mult mai mică decât prin glicoliză aerobă, în care glucoza este metabolizată la piruvat și ulterior oxidată la CO_2. Creșterea nivelului circulant de AGL, prezentă când ischemia severă este însoțită de stimulare adrenergică, determină scăderea fosforilării oxidative și epuizarea depozitelor de ATP; scăderea nivelului miocardic de ATP afectează contracția cardiacă. În plus, produșii rezultați din catabolismul AGL pot fi toxici pentru membranele celulare cardiace, având astfel efect aritmogen.

Energia miocardică este stocată sub formă de creatină fosfat (CP), care este în echilibru cu ATP, sursa imediată de energie. În cazul producției scăzute de energie, depozitele de CP scad primele. La mărirea necesarului energetic miocardic contribuie hipertrofia cardiacă, fibroza, tahicardia, tensiunea crescută din peretele ventricular (consecință a dilatației ventriculare) și creșterea $[Ca^{2+}]$ citoplasmatice. Când această modificare se asociază cu reducerea rezervei coronariene (ex. obstrucția arterelor coronare; anomalii ale microcirculației coronariene), poate apărea un dezechilibru relativ între producția și necesarul miocardic de ATP, iar ischemia rezultată poate agrava insuficiența cardiacă sau poate fi cauza acesteia.

REGENERAREA ȚESUTULUI CARDIAC

Până de curând s-a considerat că la mamifere miocardul este un organ cu diferențiere terminală, fără potențial de regenerare. Au fost însă identificate celule stem specifice atât în miocard, cât și în măduva hematogenă; aceste celule sunt în curs de evaluare și oferă posibilitatea de a realiza reconstrucție ventriculară la pacienții cu infarct miocardic sau insuficiență cardiacă.

BIBLIOGRAFIE

COLUCCI W. S., BRAUNWALD E. (ed.), *Atlas of Heart Failure: Cardiac Function and Dysfunction*, 4th ed. Philadelphia, Current Medicine, 2004.

DEANFIELD J. E. et al.: Endothelial function and dysfunction: Testing and clinical relevance. *Circulation* 115:1285, 2007.

KATZ A. M.: *Physiology of the Heart*, 4th ed. Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2005.

KIRBY M.L.: *Cardiac Development*, New York, Oxford University Press, 2007.

LIBBY P. et al.: The vascular endothelium and atherosclerosis, în *The Handbook of Experimental Pharmacology*, S. Moncada and E.A. Higgs (ed.). Berlin-Heidelberg, Springer-Verlag, 2006.

MAHONEY W.M., SCHWARTZ S.M.: Defining smooth muscle cells and smooth muscle cell injury. *J Clin Invest* 15:221, 2005.

OPIE L.H.: *Heart Physiology: From Cell to Circulation*, 4th ed. Philadelphia, Lippincott, Williams and Wilkins, 2004.

———: Mechanisms of cardiac contraction and relaxation, în *Braunwald's Heart Disease*, 8th ed, P. Libby et al. (ed.). Philadelphia, Elsevier, 2008.

WEHRENS X.H. et al.: Intracellular calcium release and cardiac disease. *Annu Re Physiol* 67:69, 2005.

CAPITOLUL 2

EPIDEMIOLOGIA BOLILOR CARDIOVASCULARE

Thomas A. Gaziano ■ J. Michael Gaziano



În prezent, bolile cardiovasculare (BCV) reprezintă cea mai frecventă cauză de deces pe plan mondial. Înainte de anul 1900, mortalitatea era determinată în principal de boli infecțioase și malnutriție, iar BCV erau responsabile pentru <10% din totalul deceselor. În prezent, BCV cauzează aproximativ 30% din totalul deceselor mondiale, valoarea ajungând aproape la 40% în țările dezvoltate și fiind de circa 28% în țările subdezvoltate și în curs de dezvoltare.

TRANZIȚIA EPIDEMIOLOGICĂ

Creșterea globală a BCV este rezultatul unei transformări fără precedent în cauzele morbidității și ale mortalității, produse în cursul secolului al XX-lea. Această transformare, cunoscută sub denumirea de tranziție epidemiologică, este consecința industrializării, a urbanizării și a modificărilor stilului de viață și afectează toate zonele lumii, indiferent de rasă, etnie sau cultură. Există patru stadii ale procesului de tranziție: stadiul epidemiilor și al foametei, stadiul scăderii numărului de pandemii, stadiul afecțiunilor degenerative și al bolilor cauzate de stilul de viață și stadiul afecțiunilor degenerative cu debut la vârste avansate. În unele țări pare a începe un al cincilea stadiu, caracterizat prin inactivitate și obezitate de proporții epidemice (Tabelul 2-1).

Stadiul epidemiilor și al foametei este caracterizat prin prevalență mare a malnutriției și a bolilor infecțioase, și mortalitate infantilă și pediatrică ridicată, contracarate de fertilitatea crescută a populației. Evoluția pacienților cu tuberculoză, dizenterie, holeră și gripă este adeseori fatală, astfel încât speranța medie de viață este de aproximativ 30 de ani. Bolile cardiovasculare, responsabile pentru < 10% din totalul deceselor, sunt dominate de cardiopatia reumatică și cardiomiopatiile cauzate de infecții și malnutriție. În prezent circa 10% din populația lumii rămâne încă în acest stadiu.

În timpul *stadiului de scădere a numărului de pandemii*, venitul pe cap de locuitor și speranța de viață cresc deoarece apariția sistemelor publice de sănătate, disponibilitatea surselor de apă curată și ameliorarea nutriției conduc la scăderea numărului de decese cauzate de boli infecțioase și malnutriție. Scade de asemenea mortalitatea infantilă și pediatrică, iar ponderea deceselor cauzate de BCV crește la valori cuprinse între 10% și 35%. Principalele forme de BCV sunt valvulopatiile reumatice, hipertensiunea arterială, boala coronariană și accidentele vasculare cerebrale. În acest stadiu se află aproximativ 40% din populația lumii.

Stadiul afecțiunilor degenerative și al bolilor cauzate de stilul de viață se remarcă prin faptul că mortalitatea secundară afecțiunilor netransmisibile – în principal BCV – depășește mortalitatea prin malnutriție și boli infecțioase. Aportul caloric crește, în special cel de grăsimi animale. Boala coronariană și accidentele vasculare cerebrale au prevalență mare, iar 35-65% din totalitatea deceselor pot fi atribuite BCV. În mod tipic, mortalitatea prin boală coronariană depășește mortalitatea prin accidente vasculare cerebrale, raportul fiind 2:1-3:1. Speranța medie de viață depășește 50 de ani. În acest stadiu este aproximativ 35% din populația lumii.

TABELUL 2-1

CINCI STADII ALE TRANZIȚIEI EPIDEMIOLOGICE

STADIU	DESCRIERE	DECESE CAUZATE DE BCV	TIPUL PREDOMINANT DE BCV
Epidemii și foamete	Principalele cauze de deces sunt malnutriția și bolile infecțioase; mortalitate infantilă și pediatrică ridicată; speranță de viață scăzută	<10%	Cardiopatie reumatică, cardiomiopatii cauzate de infecții și malnutriție
Scăderea numărului de pandemii	Ameliorarea nutriției și a sănătății publice, care conduc la scăderea mortalității asociate cu malnutriția și infecțiile; diminuarea marcată a mortalității infantile și pediatrice	10-35%	Valvulopatii reumatice, hipertensiune arterială, CHD și accidente vasculare cerebrale (predominant hemoragice)
Afecțiuni degenerative și boli cauzate de stilul de viață	Creșterea aportului de grăsimi și de calorii și scăderea nivelului de activitate fizică, care conduc la apariția hipertensiunii arteriale și a aterosclerozei; odată cu creșterea speranței de viață, mortalitatea prin boli cronice netransmisibile depășește mortalitatea prin malnutriție și boli infecțioase	35-65%	CHD și accidente vasculare cerebrale (ischemice și hemoragice)
Afecțiuni degenerative cu debut la vârste avansate	BCV și cancerul devin cauzele principale de morbiditate și mortalitate; se înregistrează mai puține decese în rândul bolnavilor și evenimentele primare apar tardiv, datorită tratamentului superior și eforturilor de prevenire; scade mortalitatea cardiovasculară ajustată în funcție de vârstă; BCV afectează indivizi din ce în ce mai vârstnici	40-50%	CHD, accidente vasculare cerebrale și insuficiență cardiacă congestivă
Inactivitate și obezitate	Prevalența supraponderalității și a obezității crește în ritm alarmant; cazurile de diabet zaharat și hipertensiune arterială devin tot mai numeroase; rata de renunțare la fumat rămâne constantă; recomandările referitoare la activitatea fizică sunt respectate numai de o minoritate a populației	Este posibilă inversarea tendinței de scădere a mortalității ajustate în funcție de vârstă	CHD, accidente vasculare cerebrale și insuficiență cardiacă congestivă, boli vasculare periferice

Notă: CHD, boală coronariană ; BCV, boli cardiovasculare
Sursă: adaptat după A.R. Omran: Milbank Mem Fund Q 49:509, 1971; and S.J. Olshansky, AB Ault: Milbank Q 64:355, 1986.

În *stadiul afecțiunilor degenerative cu debut la vârste avansate* cauzele principale de morbiditate și mortalitate rămân BCV și cancerul, 40-50% din toate decesele fiind cauzate de BCV. Însă mortalitatea prin BCV, ajustată în funcție de vârstă, scade datorită strategiilor preventive (de exemplu, programele de renunțare la fumat, controlul tensiunii arteriale), tratamentului adecvat al urgențelor medicale și progreselor tehnologice (de exemplu, creșterea disponibilității operației de bypass). Principalele forme de BCV sunt boala coronariană (CHD), accidentele vasculare și insuficiența cardiacă congestivă. Aproximativ 15% din populația lumii este în prezent în acest stadiu sau intră în al cincilea stadiu al tranziției epidemiologice.

În civilizația industrializată nivelul activității fizice continuă să scadă, în timp ce aportul caloric total se mărește. Creșterea epidemică a supraponderabilității și a obezității par a semnala intrarea în *stadiul inactivității și al obezității*. Prevalența diabetului zaharat de tip 2, a hipertensiunii arteriale și a dislipidemiei este în creștere, această tendință fiind vizibilă îndeosebi la copii. Dacă direcția de evoluție a acestor factori de risc continuă, este posibil ca în următorii ani mortalitatea prin BCV, ajustată în funcție de vârstă, să crească.

TRANZIȚIA EPIDEMIOLOGICĂ ÎN ȚĂRILE DEZVOLTATE

Statele Unite, precum și alte state dezvoltate, au trecut deja prin primele patru stadii ale tranziției epidemiologice. Date recente sugerează însă că rata de scădere a prevalenței unor boli cronice și degenerative s-a redus. Dat fiind volumul mare de informații disponibile, este justificată folosirea Statelor Unite ca element de referință pentru comparații.

Stadiul epidemiilor și al foametei (înainte de anul 1900)

În acest stadiu s-au format coloniile americane, jumătate dintre coloniștii ajunși în anul 1620 decedând din cauza infecției și a malnutriției în primăvara următoare. La sfârșitul anilor 1800 economia Statelor Unite era încă predominant agrară, > 60% din populație trăind în mediul rural. Până în 1900 speranța de viață a crescut la aproximativ 50 de ani. Cu toate acestea, tuberculoza, pneumonia și alte boli infecțioase au continuat să fie responsabile pentru majoritatea deceselor. În această perioadă, mortalitatea prin BCV a reprezentat < 10% din total.

Stadiul reducerii numărului de pandemii (1900-1930)

În jurul anului 1900 a fost pusă la punct o infrastructură de sănătate publică: în 40 de state existau departamente sanitare, multe orașe mari desfășurau eforturi publice de ameliorare a aprovizionării cu apă și a sistemelor de canalizare, folosirea municipală a clorului pentru dezinfectarea apei era larg implementată, fuseseră introduse pasteurizarea și alte procedee de ameliorare a calității alimentației, iar nivelul educației personalului sanitar crescuse. Aceste modificări au condus la scăderea marcată a mortalității prin boli infecțioase. Însă tranziția continuă de la o economie rurală, bazată pe agricultură, la o economie urbană predominant industrială a avut numeroase consecințe în ceea ce privește factorii de risc pentru BCV. În particular, consumul de fructe și legume proaspete a scăzut și cel de carne și cereale a crescut, astfel încât dieta a devenit mai bogată în grăsimi de origine animală și carbohidrați procesați. În plus, disponibilitatea largă a țigaretelor fabricate industrial a determinat mărirea consumului acestora la nivelul întregii populații. Mortalitatea prin BCV ajustată în funcție de vârstă a crescut de la 300/100 000 în 1900 la aproximativ 390/100 000, din cauza creșterii rapide a prevalenței CHD.

Stadiul afecțiunilor degenerative și al bolilor cauzate de stilul de viață (1930-1965)

În această perioadă numărul anual al deceselor cauzate de bolile infecțioase a scăzut < 50/100 000, iar speranța de viață a crescut la aproape 70 ani. Totodată, urbanizarea și industrializarea au progresat, fapt care a condus la numeroase schimbări importante ale stilului de viață. În jurul anului 1955, 55% din populația adultă de gen masculin era fumătoare, iar aproximativ 40% din consumul caloric total era reprezentat de lipide. Reducerea nivelului de activitate, dietele bogate în grăsimi și creșterea incidenței fumatului au condus la atingerea valorilor maxime ale prevalenței BCV.

Stadiul bolilor degenerative cu debut la vârste înaintate (1965-)

Reducerea marcată a mortalității prin BCV ajustată în funcție de vârstă a început la jumătatea anilor 1960. În anii 1970 și 1980, mortalitatea prin CHD ajustată în funcție de vârstă a scăzut cu aproximativ 2% anual, iar incidența accidentelor vasculare cerebrale s-a redus cu 3% anual. Una dintre principalele caracteristici ale acestei faze este creșterea constantă a vârstei la care se înregistrează primul eveniment cauzat de BCV. Declinul mortalității prin BCV a fost pus pe seama a două progrese semnificative: descoperirea unor tratamente noi și implementarea măsurilor profilactice. Tratamente care în trecut erau considerate avansate, precum angioplastia, intervenția chirurgicală de bypass și folosirea defibrilatoarelor implantabile, sunt considerate în prezent terapii standard. De asemenea, la reducerea mortalității prin BCV au contribuit semnificativ tratamentul hipertensiunii arteriale, combaterea hipercolesterolemiei și folosirea pe scară largă a aspirinei. Totodată, în Statele Unite s-au derulat campanii ample de sănătate publică în care au fost prezentate modificările eficiente ale stilului de viață pentru reducerea prevalenței fumatului, a hipertensiunii arteriale și a dislipidemiei.

Intră Statele Unite în al cincilea stadiu?

Începând cu anii 1990, mortalitatea standardizată în funcție de vârstă a scăzut la o valoare medie anuală de aproximativ 2% pentru CHD și de circa 1% pentru accidentele vasculare cerebrale. În anul 2003, mortalitatea totală prin BCV standardizată în funcție de vârstă a fost 306/100 000. Reducerea ratei de scădere ar putea fi determinată de diminuarea declinului prevalenței unor factori de risc (de exemplu, fumat) și de creșterea alarmantă a prevalenței altora (de exemplu, obezitatea și inactivitatea fizică).

VARIAȚII ACTUALE PE PLAN MONDIAL



Tranziția epidemiologică se desfășoară pe plan mondial la fel ca în Statele Unite, dar caracteristici regionale unice determină variația diferitelor aspecte ale acesteia. Din punct de vedere al dezvoltării economice, țările lumii pot fi împărțite în două categorii: (1) țări dezvoltate (cu venituri mari) și (2) țări subdezvoltate sau în curs de dezvoltare (cu venituri mici și respectiv medii); acestea din urmă pot fi subîmpărțite în șase regiuni economico-geografice distincte. În prezent, 85% din populația lumii trăiește în țări subdezvoltate sau în curs de dezvoltare, acestea fiind țările care influențează predominant rata de variație a prevalenței globale a BCV (**Fig. 2-1**). În anul 2001, în țările dezvoltate s-au înregistrat trei milioane de decese cauzate de BCV, comparativ cu 13 milioane în restul populației mondiale.

Țările dezvoltate

În țările dezvoltate trăiesc aproximativ 940 de milioane de persoane; aici principala formă de BCV este CHD, prevalența acesteia fiind de 2-5 ori mai mare decât cea a accidentelor vasculare cerebrale. În Canada, Noua Zeelandă, Australia și Europa de Vest prevalența BCV este similară cu cea din Statele Unite; însă în cazul Europei de Vest,

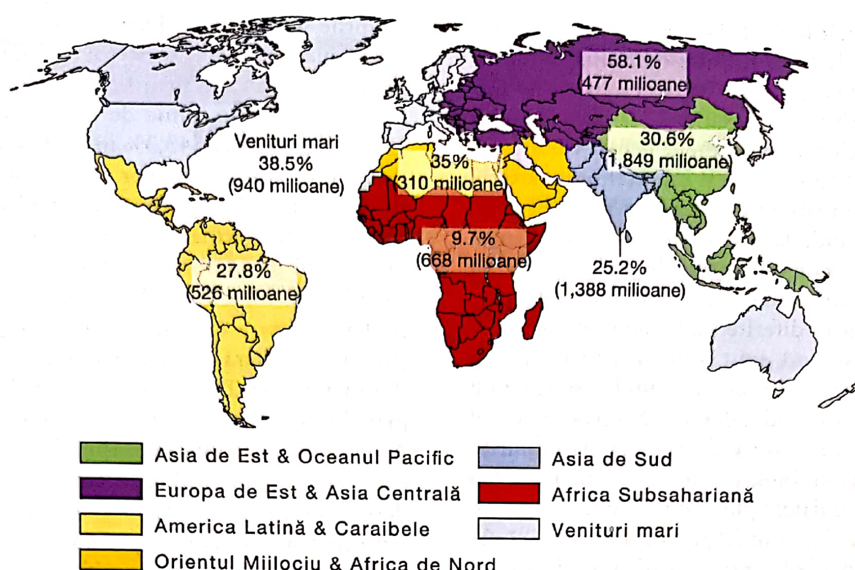


FIGURA 2-1
Mortalitatea prin boli cardiovasculare ca procentaj din mortalitatea totală și raportată la populația totală, în cele șapte regiuni economice ale lumii definite de Banca Mondială. *(Pe baza datelor de la C. D. Mathers et al.: Deaths and Disease Burden by Cause: Global Burden of Disease Estimates for 2001 by World Bank Country Groups. Disease Control Priorities Working Paper 18. April 2004, revised January 2005.)*

prevalența absolută prezintă un gradient clar de la nord la sud și este de până la trei ori mai mare în zonele cu prevalență mare, comparativ cu cele cu prevalență redusă. Mortalitatea prin BCV este maximă în țările nordice, cum sunt Finlanda, Irlanda și Scoția, fiind minimă în țările mediteraneene precum Franța, Spania și Italia. Dintre țările dezvoltate, Japonia este unică prin faptul că incidența accidentelor vasculare cerebrale a crescut marcat în ultimul secol, pe când creșterea incidenței CHD a fost mai puțin pronunțată. Această diferență poate avea la bază factori genetici, însă este foarte probabil ca un rol mai important să revină dietei bazate în special pe produse din pește și produse vegetale, care se asociază cu valori scăzute ale colesterolului. Este important de avut în vedere faptul că obiceiurile alimentare ale populației japoneze sunt în curs de modificare, fapt reflectat de creșterea incidenței hipercolesterolemiei.

Țările subdezvoltate și în curs de dezvoltare

Banca Mondială grupează țările subdezvoltate și în curs de dezvoltare (cu produsul național brut pe cap de locuitor mai mic decât cel al Statelor Unite, adică 9.200 $), în șase regiuni geografice: Asia de Est și Oceanul Pacific, Europa de Est și Asia Centrală, America Latină și Caraibele,

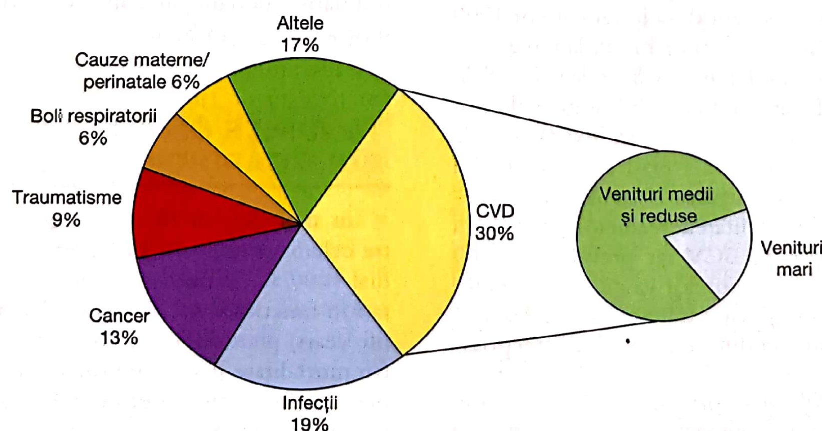


FIGURA 2-2
Mortalitatea cardiovasculară comparată cu alte cauze de deces. BCV, boală cardiovasculară. *(Pe baza datelor de la C. D. Mathers et al.: Deaths and Disease Burden by Cause: Global Burden of Disease Estimates for 2001 by World Bank Country Groups. Disease Control Priorities Working Paper 18. April 2004, revised January 2005.)*

Orientul Mijlociu și Africa de Nord, Asia de Sud și Africa Subsahariană. Deși bolile transmisibile continuă să reprezinte una dintre cauzele principale de deces, în aceste țări BCV reprezintă o problemă importantă de sănătate publică (**Fig. 2-2**). În general există un gradient urban-rural pentru CHD, accident vascular cerebral și hipertensiune arterială, prevalența fiind mai mare în centrele urbane.

Rata BCV crește rapid, dar există diferențe mari între regiuni și țări, iar uneori chiar între zonele aceleiași țări. La această eterogenitate contribuie numeroși factori. În primul rând, regiunile sunt în diferite stadii ale tranziției epidemiologice. În al doilea rând, există diferențe mari în ceea ce privește stilul de viață și comportamentele considerate factori de risc. În al treilea rând, diferențele rasiale și etnice pot conduce la modificarea susceptibilității pentru diferite forme de BCV. În plus, trebuie reținut că în majoritatea țărilor din aceste regiuni datele globale referitoare la mortalitatea prin cauze specifice sunt imprecise, deoarece completarea certificatelor de deces nu se realizează de rutină și majoritatea țărilor nu au un registru centralizat pentru înregistrarea deceselor.

Regiunea Asia de Est și Oceanul Pacific pare a fi în stadiile doi și trei ale tranziției epidemiologice, linia directoare fiind trasată de populația numeroasă din China, Indonezia și Sri Lanka. În China BCV reprezintă una dintre principalele cauze de deces, dar, la fel ca în Japonia, accidentele vasculare cerebrale (în special hemoragice) produc mai multe decese decât CHD. De asemenea, în China pare a exista un gradient geografic similar cu cel întâlnit în Europa de Vest, prevalența BCV fiind mai mare în regiunile nordice decât în cele sudice. Alte țări, cum sunt Vietnamul și Cambogia, abia ies din stadiul epidemiilor și al foametei.

Regiunea Europa de Est și Asia Centrală este la apogeul celui de-al treilea stadiu, aici înregistrându-se cea mai mare mortalitate prin BCV pe plan mondial (58%), aproape dublă comparativ cu țările dezvoltate. Și în acest caz există însă variabilitate regională. În Rusia, creșterea prevalenței BCV a contribuit la scăderea speranței de viață, în special la bărbați, a căror speranță de viață a scăzut de la 71,6 ani în anul 1986 la 59 de ani în prezent. Prin contrast, în Polonia mortalitatea ajustată în funcție de vârstă a scăzut de-a lungul anilor 1990 cu aproximativ 30% la bărbați și ceva mai mult la femei.

În general, *regiunea America Latină și Caraibele* pare a fi în cel de-al treilea stadiu al tranziției epidemiologice, deși în țările subdezvoltate și în curs de dezvoltare există o mare eterogenitate regională, caracterizată prin zone în stadiul al doilea și zone în stadiul al patrulea al tranziției. În prezent, aproximativ 28% din totalitatea deceselor produse în această regiune sunt atribuite BCV, iar prevalența CHD este mai mare decât cea a accidentelor vasculare cerebrale. Aproximativ un sfert din populație trăiește în sărăcie, iar o mare parte continuă să moară din cauza bolilor infecțioase și a malnutriției.

Regiunea Orientul Mijlociu și Africa de Nord pare a intra în al treilea stadiu al tranziției epidemiologice, mortalitatea fiind doar cu puțin mai mică decât în țările dezvoltate. În această regiune creșterea nivelului economic a fost însoțită în mod caracteristic de urbanizare și în mod necaracteristic de creșterea fertilității, secundară scăderii mortalității infantile și pediatrice. Dieta tradițională, bogată în fibre și săracă în grăsimi și colesterol, a suferit modificări rapide. În ultimele decade majoritatea acestor țări au înregistrat mărirea aportului zilnic de lipide, creșterea variind de la 13,6% în Sudan la 143,3% în Arabia Saudită.

Majoritatea persoanelor din *Asia de Sud* trăiesc în zonele rurale ale Indiei, o țară în care incidența bolilor cardiovasculare crește alarmant. În anul 2000 BCV au cauzat 32% din totalul deceselor, iar în 2010 Organizația Mondială a Sănătății (OMS) a stabilit că 60% din totalul mondial de pacienți cu boli cardiace au fost cetățeni indieni. Tranziția pare a fi similară cu cea observată în țările vestice, forma dominantă de BCV fiind CHD. În India, mortalitatea prin BCV a fost 4% în 1960, iar în 1990 a depășit 50%. Această evoluție este neobișnuită, deoarece în prima parte a tranziției epidemiologice accidentele vasculare cerebrale dețin un rol mai important. Diferența poate ilustra inexactitatea datelor estimate despre mortalitatea specifică sau efectul unor factori genetici specifici. A fost lansată ipoteza conform căreia în populația indiană există o rezistență crescută la insulină, apărută ca răspuns la adoptarea stilului de viață vestic, fapt care ar putea determina creșterea diferențiată a incidenței CHD față de accidentele vasculare cerebrale. Însă unele zone izolate abia ies din stadiul epidemiilor și a foametei, iar aici mortalitatea prin BCV reprezintă < 10% din mortalitatea totală. Cardiopatia reumatică continuă să reprezinte o cauză majoră de morbiditate și mortalitate.

Africa Subsahariană rămâne în mare parte în primul stadiu al tranziției epidemiologice, prevalența BCV fiind jumătate din cea a țărilor dezvoltate. Conform datelor Băncii Mondiale, speranța de viață a scăzut în medie cu 5 ani comparativ cu începutul anilor 1990, în mare parte din cauza HIV/SIDA și altor boli cronice; în această regiune, speranța de viață este cea mai mică din toată lumea. În timp ce HIV/SIDA este cauza principală de deces, BCV sunt pe locul 3 în general și pe locul 1 la populația >30 ani. Hipertensiunea arterială reprezintă o problemă majoră de sănătate publică și din acest motiv accidentele vasculare cerebrale reprezintă forma dominantă de BCV. Cardiopatia reumatică rămâne în continuare o cauză importantă de mortalitate și morbiditate.

TENDINȚE GLOBALE ALE BOLII CARDIOVASCULARE

În anul 1990, BCV au fost responsabile pentru 28% dintre cele 50,4 milioane de decese înregistrate pe plan mondial și 9,7% dintre cei 1,4 miliarde de ani de viață ajustați în funcție de incapacitate (DALY = disability-adjusted life years) pierduți. În 2001, aceste valori au fost 29% pentru mortalitate și 14% din totalul de 1,5 miliarde de DALY pierduți. Se estimează că în 2030, când populația va ajunge la aproximativ 8,2 miliarde, mortalitatea prin BCV va fi 32,5% (**Tabelul 2-2**). Din totalul deceselor, cele prin CHD vor reprezenta 14,9% la bărbați și 13,1% la femei, iar decesele prin accidente vasculare cerebrale vor reprezenta 10,4% la bărbați și 11,8% la femei.

TABELUL 2-2

MORBIDITATEA ESTIMATĂ ASOCIATĂ CU BOLILE CARDIACE: 2010-2030

DECESE	PÂNĂ ÎN 2010	PÂNĂ ÎN 2030
Decese cauzate de BCV: numărul anual al tuturor deceselor	18,1 milioane	24,2 milioane
Decese cauzate de BCV: procentaj din toate decesele	30,8%	32,5%
Decese cauzate de CHD: procentaj din toate decesele la bărbați	13,1%	14,9%
Decese cauzate de CHD: procentaj din toate decesele la femei	13,6%	13,1%
Decese cauzate de accidente vasculare cerebrale: procentaj din toate decesele la bărbați	9,2%	10,4%
Decese cauzate de accidente vasculare cerebrale: procentaj din toate decesele la femei	11,5%	11,8%

Notă: BCV, boală cardiovasculară; CHD, boală coronariană.
Sursă: adaptat după Mackay și Mensah.

În țările dezvoltate creșterea populației va continua datorită emigrației indivizilor din țările subdezvoltate și în curs de dezvoltare, însă proporția reprezentată de populația acestor țări din populația mondială va scădea. Scăderea mortalității prin BCV, începută în ultimele decade ale secolului al XX-lea, va continua, însă rata acestei scăderi pare să se reducă. Se consideră totuși că în aceste țări prevalența BCV și mortalitatea specifică vor crește din cauza îmbătrânirii populației.

O mare parte din populația care trăiește în *țările subdezvoltate și în curs de dezvoltare* a intrat în al treilea stadiu al tranziției epidemiologice, iar unele regiuni intră în stadiul al patrulea. Modificările demografice joacă un rol semnificativ în cadrul predicțiilor efectuate pentru BCV pe plan mondial. De exemplu, între 1990 și 2001 populația Europei de Est și a Asiei Centrale a crescut anual cu un milion de persoane, pe când în cazul populației Asiei de Sud creșterea anuală a fost de 25 de milioane de persoane.

Creșterea prevalenței BCV va avea de asemenea impact economic semnificativ. Chiar dacă se presupune absența creșterii factorilor de risc cardiovasculari, în majoritatea țărilor (în special India și țări din Africa de Sud) mortalitatea prin BCV a persoanelor între 35 și 64 de ani va rămâne ridicată în următorii 30 ani, iar la persoanele de vârstă medie morbiditatea produsă de boala coronariană și accidentele cerebrale va crește. În China, se estimează că în 2030 numărul deceselor cauzate de BCV va ajunge la 9 milioane (de la 2,4 milioane în 2002), jumătate din acestea înregistrându-se la indivizi între 35 și 64 de ani.

TENDINȚE REGIONALE ALE FACTORILOR DE RISC

După cum a fost precizat anterior, variația globală a prevalenței BCV are legătură cu variațiile temporale și regionale ale factorilor de risc cardiovascular cunoscuți. Analizele ecologice ale principalilor factori de risc și a mortalității prin BCV demonstrează existența unor corelații ridicate între mortalitatea estimată și mortalitatea observată, asociată cu trei dintre cei mai importanți factori de risc (fumatul, hipercolesterolemia și hipertensiunea arterială) și sugerează că o mare parte din variabilitatea regională are la bază diferențe legate de factorii de risc convenționali.

FACTORI DE RISC COMPORTAMENTALI

Fumatul

Anual sunt produse 5,5 trilioane de țigarete, adică 1 000 de țigarete pentru fiecare persoană. În anul 2000 existau la nivel mondial 1,2 miliarde de fumători și acest număr va ajunge probabil la 1,6 miliarde în 2030. Se estimează că în prezent fumatul cauzează anual 5 milioane de decese (9% din totalul deceselor). Dacă tendința actuală se menține, până în 2030 numărul deceselor atribuite fumatului va ajunge la 10 milioane anual. O particularitate unică a țărilor subdezvoltate și în curs de dezvoltare este reprezentată de disponibilitatea largă a țigărilor ieftine în timpul primelor stadii ale tranziției epidemiologice.

Dieta

Pe măsură ce o țară se dezvoltă, aportul caloric total pe cap de locuitor crește. În ceea ce privește BCV, un element cheie al modificărilor dietetice este reprezentat de creșterea consumului de grăsimi animale saturate și grăsimi vegetale hidrogenate (care conțin acizi grași trans, cu efect aterogen marcat), asociată cu scăderea consumului de alimente vegetale și creșterea aportului de carbohidrați simpli. Numărul total de calorii provenit din grăsimi este < 20% în zonele rurale din China și India, < 30% în Japonia și mult peste 30% în Statele Unite. Se pare că în țările dezvoltate proporția caloriilor obținute din grăsimi începe să scadă. Între 1971 și 2000, în Statele Unite procentajul caloriilor obținute din grăsimi saturate a scăzut de la 13% la 11%.

Inactivitatea fizică

Creșterea gradului de mecanizare, asociată cu progresul economic, determină tranziția de la munca agricolă solicitantă fizic la munca din industrie sau din birouri, predominant sedentară. În Statele Unite, aproximativ un sfert din populație nu desfășoară nicio activitate fizică în timpul liber, iar numai 22% raportează efectuarea unei activități fizice susținute timp de ≥ 30 minute, cel puțin 5 zile pe săptămână (nivelul actual recomandat). Prin contrast, în țări precum China, activitatea fizică face încă parte integrală din viața de zi cu zi. Aproximativ 90% din populația urbană merge zilnic pe jos sau cu bicicleta la locul de muncă, la cumpărături sau la școală.

FACTORI DE RISC METABOLICI

Nivelul lipidelor

Pe plan global, se estimează că hipercolesterolemia determină 56% dintre cazurile de boală cardiacă ischemică și

8% dintre accidentele vasculare cerebrale, cauzând 4,4 de milioane de decese anual. Pe măsura progresiei tranziției epidemiologice se observă creșterea nivelului mediu al colesterolului seric. Modificările sociale și individuale asociate cu urbanizarea dețin un rol clar în acest efect, deoarece colesterolul plasmatic este în general mai mare la persoanele din mediul urban, comparativ cu cele din mediul rural. Această tranziție este în mare parte determinată de consumul crescut de grăsimi (în special de origine animală sau uleiuri vegetale procesate) și de scăderea nivelului activității fizice. În țările dezvoltate, valoarea medie a colesterolului pentru întreaga populație este în scădere, pe când în țările subdezvoltate sau în curs de dezvoltare există variații foarte mari ale valorilor acestui parametru.

Hipertensiunea arterială

Creșterea presiunii sangvine este un indicator precoce al tranziției epidemiologice. Pe plan global, aproximativ 62% din accidentele vasculare cerebrale și 49% din cazurile de ischemie cardiacă pot fi atribuite valorilor inadecvate ale presiunii sangvine (TAS > 115 mmHg), despre care se consideră că determină > 7 milioane de decese anual. Creșterea presiunii sangvine medii este evidentă pe măsură ce gradul de industrializare și urbanizare crește. De exemplu, la bărbații și femeile din India care locuiesc în mediul urban prevalența hipertensiunii arteriale este 25,5% și respectiv 29%, în timp ce pentru mediul rural este 14% și respectiv 10,8%. O problemă importantă de sănătate publică în țările subdezvoltate și în curs de dezvoltare este reprezentată de rata înaltă a cazurilor de hipertensiune arterială nediagnosticate (deci netratate). Aceasta ar putea explica, cel puțin parțial, prevalența mai mare a accidentelor vasculare cerebrale în raport cu CHD, observată în primele stadii ale tranziției epidemiologice. Prevalența crescută a hipertensiunii arteriale, în special nediagnosticate, la populația din Asia contribuie probabil la prevalența regională crescută a accidentelor vasculare cerebrale hemoragice.

Obezitatea

Deși se asociază în mod clar cu creșterea riscului de CHD, o mare parte din acest risc este mediată de alți factori de risc cardiovascular precum hipertensiunea arterială, diabetul zaharat și dislipidemia. La jumătatea anilor 1980, proiectul OMS MONICA (*moni*torizarea multinațională a tendințelor și a factorilor determinanți ai bolilor *ca*rdiovasculare) a evaluat 48 de populații din punct de vedere al factorilor de risc cardiovascular. În toate cazurile, cu excepția bărbaților din China și în majoritatea populațiilor feminine, prevalența obezității la populația adultă cu vârsta între 35 și 64 de ani a fost cuprinsă între 50% și 75%. În plus, prevalența obezității extreme (BMI ≥ 40 kg/m^2) a crescut mai mult de trei ori în 10 ani, de la 1,3% la 4,9%. În multe dintre țările subdezvoltate sau în curs de dezvoltare, obezitatea pare a coexista cu subnutriția și malnutriția. Deși prevalența obezității este cu siguranță mai mică decât în țările dezvoltate, aceasta este în creștere. De exemplu, un studiu efectuat în anul 1998 a arătat că până la 58% dintre femeile de rasă neagră din Africa de Sud prezintă supraponderalitate sau obezitate.

Diabetul zaharat

Pe plan mondial, creșterea prevalenței diabetului zaharat (în special de tip 2) este cauzată de creșterea indicelui de masă corporală și de reducerea nivelului de activitate fizică sau se asociază cu acești factori. În 2003, 5% din populația lumii (194 de milioane de persoane adulte) era afectată de diabet zaharat, trei sferturi din acești indivizi trăind în țările dezvoltate. Se estimează că până în anul 2025 acest număr va crește cu 72%, ajungând la 333 de milioane. Tot în acest interval, numărul persoanelor cu diabet zaharat de tip 2 se va dubla în trei din cele șase regiuni subdezvoltate sau în curs de dezvoltare: Orientul Mijlociu și Africa de Nord, Asia de Sud și Africa Subsahariană. Anumite grupuri rasiale și etnice prezintă susceptibilitate genetică la apariția diabetului zaharat. De exemplu, studiile efectuate la emigranți sugerează că persoanele din Asia de Sud și India au risc mai mare decât cele din Europa.

REZUMAT

Deși în țările dezvoltate prevalența BCV este în scădere, în restul regiunilor lumii valorile acesteia sunt în creștere. Consecințele acestei epidemii care ar putea fi prevenită vor fi semnificative la multe niveluri – mortalitate și morbiditate individuală, suferință familială și costuri economice foarte mari.

Pentru a atenua impactul se pot folosi trei strategii complementare. În primul rând, impactul BCV poate fi diminuat prin implementarea unor măsuri generale de sănătate publică, precum campanii naționale împotriva fumatului, a obiceiurilor alimentare nesănătoase și a inactivității fizice. În al doilea rând, este important să se identifice subgrupurile populaționale cu risc crescut, care ar beneficia cel mai mult în urma unor intervenții profilactice specifice, cum ar fi screening-ul și tratamentul hipertensiunii arteriale și al hipercolesterolemiei. Ar trebui evaluate și diverse proceduri simple și ieftine, precum „tableta polivalentă" sau inițierea unui tratament cu aspirină, statină și un agent antihipertensiv. În al treilea rând, resursele ar trebui alocate atât pentru efectuarea tratamentului, cât și pentru intervențiile de profilaxie secundară. În țările cu resurse limitate, un prim pas esențial în punerea la punct a unui plan multilateral este evaluarea mai bună a cauzelor specifice de mortalitate și morbiditate, precum și a prevalenței factorilor de risc majori care pot fi modificați.

Totodată, statele dezvoltate trebuie să continue cercetarea și dezvoltarea unor măsuri profilactice și terapeutice adecvate, ținând cont în acest sens de limitele economice ale multor țări. Conceptul de tranziție epidemiologică oferă capacitatea de a înțelege modul în care evoluția epidemiei

BCV ar putea fi modificată. Implementarea eficientă a strategiilor preventive și terapeutice ieftine ar putea modifica evoluția naturală a acestei epidemii, reducând astfel pe plan mondial numărul cazurilor de BCV care ar fi putut fi prevenite.

BIBLIOGRAFIE

GAZIANO J. M.: Global burden of cardiovascular disease, în *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*, 8th ed. Philadelphia, Elsevier Saunders, 2008.

JAMISON D. T. et al. (ed.): *Disease Control Priorities in Developing Countries*, 2d ed. Washington, DC, Oxford University Press, 2006.

LEEDER S. et al.: *A Race against Time: The Challenge of Cardiovascular Disease in Developing Economies*. New York, Columbia University Press, 2004.

LOPEZ A. D. et al. (ed.): *Global Burden of Disease and Risk Factors*. Washington, DC, Oxford University Press, 2006.

MACKAY J., MENSAH G.: *Atlas of Heart Disease and Stroke*. Geneva, World Health Organization, 2004.

CAPITOLUL 3

ABORDAREA PACIENTULUI CU POSIBILĂ BOALĂ CARDIOVASCULARĂ

Eugene Braunwald

MAGNITUDINEA PROBLEMEI

Bolile cardiovasculare reprezintă cele mai prevalente afecțiuni severe în țările industrializate și o problemă tot mai gravă în țările în curs de dezvoltare (Cap. 2). Deși în Statele Unite mortalitatea prin boală coronariană ajustată în funcție de vârstă a scăzut cu două treimi în ultimele 4 decade, bolile cardiovasculare continuă să fie cea mai importantă cauză de deces, fiind responsabile pentru 40% din mortalitatea totală (adică aproape un milion de decese anual). În aproximativ un sfert dintre cazuri decesul se produce brusc. Creșterea prevalenței obezității, a diabetului zaharat de tip 2 și a sindromului metabolic (Cap. 32), care sunt factori de risc importanți pentru ateroscleroză, amenință să inverseze trendul progreselor obținute în direcția reducerii mortalității prin boală coronariană ajustate în funcție de vârstă.

Timp îndelungat s-a considerat că boala cardiovasculară este mai frecventă la bărbați decât la femei. În realitate, luând în considerare toate decesele, procentajul care revine mortalității cardiovasculare este mai mare la femei (43%) decât la bărbați (37%). Mai mult, în timp ce numărul absolut de decese produse de bolile cardiovasculare a scăzut în ultima decadă la bărbați, în cazul femeilor acest număr a crescut. Se pare că procesele inflamatorii și factorii de risc menționați mai sus (obezitatea, diabetul zaharat de tip 2 și sindromul metabolic) joacă un rol mai important în dezvoltarea aterosclerozei la femei comparativ cu bărbații. La femei, boala arterială coronariană (CAD) se asociază mai frecvent decât la bărbați cu disfuncția microcirculației coronariene. De asemenea, electrocardiografia efectuată în timpul efortului are acuratețe diagnostică mai redusă în ceea ce privește identificarea obstrucției epicardice la persoanele de gen feminin.

SIMPTOMATOLOGIA CARDIACĂ

Simptomele asociate cu bolile cardiace sunt cauzate cel mai frecvent de ischemie, afectarea contracției și/sau a relaxării miocardului, obstrucția fluxului sangvin sau tulburări de ritm și frecvență cardiacă.

Ischemia apare secundar dezechilibrului între aportul și necesarul de oxigen al cordului și se manifestă de obicei prin disconfort toracic (Cap. 4), iar reducerea capacității de pompă a inimii produce adeseori oboseală și creșterea presiunii intravasculare în amonte de ventriculul afectat. Aceasta din urmă conduce la acumulare anormală de lichid, cu apariția edemelor periferice (Cap. 7) sau a congestiei pulmonare și dispneei (Cap. 5). Obstrucția fluxului sangvin (de exemplu, stenoză valvulară) poate cauza simptome similare

cu cele determinate de insuficienţa miocardică (Cap. 17). Aritmiile cardiace apar adeseori subit şi manifestările pe care le produc – palpitaţii (Cap. 8), dispnee, hipotensiune arterială şi sincopă – se instalează în general brusc şi pot dispărea la fel de rapid.

Deşi dispneea, disconfortul toracic, edemele şi sincopa sunt manifestări principale ale bolilor cardiace, acestea pot fi întâlnite şi în alte situaţii. Astfel, dispneea apare în diverse boli precum afecţiunile pulmonare, obezitatea marcată şi stările anxioase (Cap. 5). În mod similar, disconfortul toracic poate avea numeroase alte cauze non-cardiace şi cardiace, diferite de ischemia miocardică (Cap. 4). Edemul, un semn important prezent la cei cu insuficienţă cardiacă tratată în mod inadecvat, poate apărea şi la cei cu afecţiuni renale primare sau ciroză hepatică (Cap. 7). Sincopa nu se produce numai în cazul aritmiilor cardiace severe, ci şi în numeroase afecţiuni neurologice. Rolul disfuncţiei cardiace în apariţia acestor simptome poate fi determinat adeseori prin examinare clinică atentă (Cap. 9) completată cu teste neinvazive precum electrocardiografie de repaus şi de efort (Cap. 11), ecocardiografie, investigaţii radiologice şi alte forme de imagistică miocardică (Cap. 12).

Funcţia miocardică sau coronariană poate fi adecvată în repaus şi insuficientă la efort. Ca urmare, dispneea şi/sau disconfortul toracic apărute în timpul activităţii sunt caracteristice pacienţilor cu boli cardiace, în timp ce tiparul clinic opus (apariţia acestor simptome în repaus şi dispariţia lor în timpul efortului) este rareori observat la aceşti pacienţi. Aşadar, este importantă efectuarea unei anamneze atente, în care raportul dintre apariţia manifestărilor şi efortul fizic să fie clar documentat.

Mulţi pacienţi cu boli cardiovasculare pot fi asimptomatici, atât în repaus, cât şi în timpul efortului, dar pot prezenta la examenul fizic modificări anormale, cum ar fi un suflu cardiac, hipertensiune arterială, modificări electrocardiografice (ECG) sau modificări de contur cardiac evidenţiate prin radiografie toracică sau prin alte investigaţii imagistice. La indivizii asimptomatici este importantă evaluarea riscului global de boală coronariană (CAD), folosind în mod complementar examinarea clinică şi măsurarea colesterolului şi a fracţiunilor acestuia, precum şi alţi biomarkeri precum proteina C reactivă (în cazuri selectate; Cap. 30). Prima manifestare clinică a CAD poate fi deosebit de severă (moarte subită cardiacă, infarct miocardic acut sau accident vascular cerebral) şi poate apărea la persoane anterior asimptomatice, astfel încât este obligatorie identificarea indivizilor cu risc pentru astfel de evenimente, urmată de efectuarea unor investigaţii suplimentare şi instituirea măsurilor preventive adecvate.

DIAGNOSTIC

După cum a fost evidenţiat de New York Heart Association, pentru a stabili un diagnostic cardiac complet este necesară trecerea sistematică în revistă a următoarelor aspecte:

1. *Etiologia.* Originea bolii este congenitală, hipertensivă, ischemică sau inflamatorie?
2. *Anomaliile anatomice.* Care sunt camerele cardiace afectate? Sunt hipertrofiate şi/sau dilatate? Care valve sunt afectate? Există stenoză şi/sau insuficienţă? Pericardul este afectat? S-a produs oare un infarct miocardic?
3. *Tulburările fiziologice.* Există aritmii? Există semne de insuficienţă cardiacă congestivă sau ischemie miocardică?
4. *Alterarea funcţională.* Cât de mare este intensitatea activităţii la care apar simptomele? S-a constatat că utilizarea clasificării funcţionale puse la punct de New York Heart Association este importantă pentru descrierea incapacităţii funcţionale (**Tabelul 3-1**).

Importanţa stabilirii unui diagnostic complet poate fi ilustrată printr-un exemplu. În cazul unui pacient care se prezintă cu disconfort toracic apărut în timpul efortului fizic, identificarea ischemiei miocardice ca factor etiologic are importanţă clinică majoră. Totuşi, simpla precizare a etiologiei este insuficientă pentru stabilirea unei strategii terapeutice sau a prognosticului dacă nu sunt descoperite modificările anatomice responsabile pentru ischemia miocardică (de exemplu, ateroscleroză coronariană, stenoză aortică) şi nu se determină dacă sunt implicaţi şi alţi factori care produc dezechilibru între aportul şi necesarul miocardic de oxigen (de exemplu, anemie severă, tireotoxicoză, tahicardie ventriculară). În final, severitatea bolii este cea care determină amploarea investigaţiilor necesare şi momentul efectuării acestora, precum şi strategia terapeutică aleasă.

Stabilirea unui diagnostic cardiac corect şi complet debutează în general cu anamneza şi examinarea fizică (Cap. 9). În numeroase afecţiuni, examinarea fizică continuă să rămână un element de bază al procesului de diagnosticare. Ulterior se pot efectua cinci tipuri de investigaţii paraclinice: (1) ECG (Cap. 11); (2) evaluare imagistică neinvazivă (radiografie toracică, ecocardiografie, scintigrafie, tomografie computerizată, imagistică prin rezonanţă magnetică; Cap. 12); (3) analize sangvine pentru evaluarea riscului (de exemplu, dozarea lipidelor, dozarea proteinei C reactive – Cap. 30) sau a funcţiei cardiace (de exemplu, peptida natriuretică cerebrală – BNP; Cap. 17); (4) evaluare imagistică invazivă

TABELUL 3-1

CLASIFICAREA FUNCŢIONALĂ NYHA (NEW YORK HEART ASSOCIATION)

Clasa I Fără limitare a activităţii fizice Fără simptome în cursul activităţilor cu intensitate obişnuită	Clasa III Limitare marcată a activităţii fizice Simptomele apar în cursul activităţilor cu intensitate redusă Pacienţii sunt asimptomatici în repaus
Clasa II Limitare uşoară a activităţii fizice Simptomele apar în cursul activităţilor cu intensitate obişnuită	Clasa IV Incapacitatea de a desfăşura orice activitate fizică fără apariţia disconfortului Pacienţii sunt simptomatici în repaus

Sursă: modificat după The Criteria Committee, New York Heart Association.

(de exemplu, cateterizare cardiacă și arteriografie coronariană; Cap. 13); și (5) teste genetice pentru identificarea afecțiunilor cardiace monogenice (de exemplu, cardiomiopatie hipertrofică – Cap. 21; sindrom Marfan și anomalii ale canalelor ionice care conduc la prelungirea intervalului QT și la creșterea riscului de moarte subită cardiacă – Cap. 16). Aceste investigații devin disponibile pe o scară din ce în ce mai largă.

ANTECEDENTELE HEREDOCOLATERALE

În timpul realizării anamnezei unui pacient cunoscut sau suspectat a avea boală cardiovasculară, trebuie acordată atenție deosebită antecedentelor heredocolaterale. Multe tipuri de boli cardiace prezintă agregare familială. La baza acestui fenomen poate fi transmiterea mendeliană a unor gene anormale, cum se întâmplă în cardiomiopatia hipertrofică (Cap. 21), sindromul Marfan și moartea subită cardiacă asociată cu sindromul de QT lung (Cap. 16). Boala coronariană și hipertensiunea arterială esențială apărute la persoane tinere, diabetul zaharat de tip 2 și hiperlipidemia (cei mai importanți factori de risc pentru boala coronariană) sunt de obicei afecțiuni poligenice. Deși transmiterea familială este mai puțin evidentă decât în cazul afecțiunilor monogenice, istoricul familial este util pentru evaluarea riscului și stabilirea prognosticului. Agregarea familială a bolilor cardiovasculare nu are întotdeauna o bază genetică, putând fi consecința obiceiurilor culinare și a comportamentelor familiale (de exemplu, aport excesiv de sare și calorii, fumat).

EVALUAREA INCAPACITĂȚII FUNCȚIONALE

Când la un pacient cu boală cardiacă se încearcă determinarea gradului afectării funcționale, este utilă evaluarea tipului și a intensității activității desfășurate înainte de apariția simptomatologiei. Nu este suficient să se precizeze că pacientul acuză dispnee. Apariția dificultăților respiratorii după urcarea rapidă a două etaje indică un grad de afectare funcțională mult mai redus decât atunci când manifestările apar după parcurgerea unei distanțe mici într-un ritm normal. De asemenea, trebuie luat în considerare nivelul activității fizice desfășurate la locul de muncă sau în timpul liber. În cazul unui alergător bine antrenat, apariția dispneei după urcarea a două etaje este mult mai semnificativă decât dispneea prezentă după urcarea unui singur etaj la o persoană sedentară. Anamneza ar trebui să includă evaluarea detaliată a regimului terapeutic urmat de pacient. De exemplu, persistența sau apariția edemelor, a dificultăților respiratorii și a altor manifestări de insuficiență cardiacă la un pacient al cărui aport dietetic de sodiu este strict controlat și care primește doze optime de diuretice și alte medicamente pentru insuficiența cardiacă (Cap. 17) este mult mai gravă decât prezența manifestărilor similare în absența acestor măsuri terapeutice. În mod similar, apariția anginei pectorale în ciuda tratamentului cu doze optime de medicamente antianginoase (Cap. 33) este mai severă decât prezența acestui simptom la un pacient fără tratament specific. În efortul de a stabili progresia simptomelor, deci severitatea bolii de bază, este util să se determine dacă pacientul mai poate încă efectua diverse activități pe care le putea desfășura în urmă cu 6-12 luni.

ELECTROCARDIOGRAMA

(Vezi și Cap. 11) Deși în general efectuarea unui ECG se recomandă la pacienții cunoscuți sau bănuiți a ave[a] boală cardiacă, cu excepția identificării aritmiilor, a hiper[tro]fiei ventriculare și a infarctului miocardic acut, aceast[ă] investigație permite rareori stabilirea unui diagnostic speci[fic]. Aspectul electrocardiografic normal este foarte variabi[l] iar traseele pot fi influențate semnificativ de numeroși factori non-cardiaci precum vârsta, constituția fizică și nivelul electroliților serici. În absența altor semne sugestive, trebuie evitat excesul în diagnostic atribuit diverselor modificări electrocardiografice.

EVALUAREA PACIENȚILOR CU SUFLURI CARDIACE

(**Fig. 3-1**) Etiologia unui suflu cardiac poate fi adeseori identificată prin evaluarea sistematică a principalelor caracteristici ale acestuia (momentul apariției, durată, intensitate, timbru, configurație, localizare și iradiere), în contextul informațiilor obținute prin anamneză, examinare fizică generală și alte aspecte ale examinării cardiace, după cum este prezentat în Cap. 9.

Majoritatea suflurilor cardiace sunt mezosistolice și de intensitate scăzută (grad I-II/VI). Prezența unui astfel de suflu la un copil sau la un adult tânăr, în absența simptomelor și *fără* semne de boală cardiacă decelate la examinarea fizică, este de obicei lipsită de pericol și în general nu se recomandă efectuarea unei ecografii cardiace. Pe de altă parte, ecocardiografia bidimensională și cea Doppler (Cap. 12) sunt indicate la pacienții cu sufluri sistolice de intensitate crescută (grad ≥ III/VI), în special holosistolice sau telesistolice, precum și la majoritatea pacienților cu sufluri diastolice sau continue.

EVOLUȚIE NATURALĂ

Adeseori bolile cardiovasculare debutează printr-un episod acut, cum se întâmplă în cazul persoanelor anterior asimptomatice cu infarct miocardic acut (Cap. 35), sau al pacienților asimptomatici cu cardiomiopatie hipertrofică (Cap. 21) sau cu sindrom de QT lung (Cap. 16) la care prima manifestare clinică este sincopa sau chiar moartea subită cardiacă. Totuși, medicul poate identifica pacienții la risc pentru astfel de complicații cu mult timp înainte de apariția lor și adeseori pot fi instituite măsuri preventive. De exemplu, în anii dinaintea unui infarct miocardic acut la pacienții afectați pot fi identificați de obicei factori de risc pentru ateroscleroză. Prin depistarea și controlul

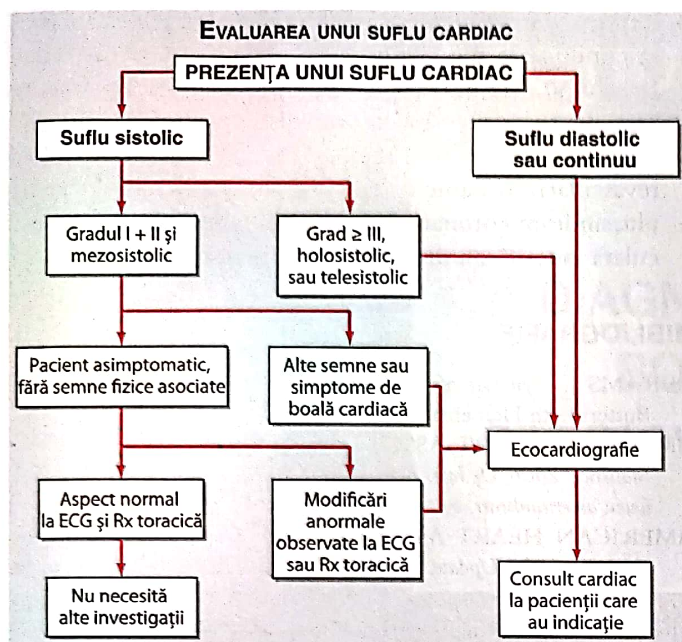


FIGURA 3-1

O alternativă la abordarea tip „ecocardiografie de la început" a pacienților asimptomatici cu sufluri mezosistolice de intensitate redusă și fără alte semne fizice, în care se ține cont de rezultatele electrocardiogramei (ECG) și ale radiografiei toracice. Acest algoritm este util la pacienții >40 ani, la care este crescută prevalența suflurilor sistolice cauzate de boala coronariană sau stenoza aortică. *[După R.A. O'Rourke, în Primary Cardiology, ed. 2, E. Braunwald, L. Goldman (ed.). Philadelphia, Saunders, 2003.]*

adecvat al acestora producerea infarctului ar putea fi întârziată sau chiar prevenită. În mod similar, pacienții cu cardiomiopatie hipertrofică prezintă sufluri cardiace sugestive și au antecedente heredocolaterale specifice. Astfel de constatări ar putea conduce la evaluare ecocardiografică, astfel încât stabilirea diagnosticului și inițierea tratamentului adecvat se realizează cu mult timp înainte de apariția complicațiilor grave.

Pe de altă parte, valvulopatiile sau cardiomiopatia dilatativă idiopatică sunt afecțiuni cu evoluție îndelungată, caracterizate prin dispnee progresivă și alte manifestări de insuficiență cardiacă cronică, iar în fazele avansate prin episoade de acutizare. Înțelegerea evoluției naturale a bolilor cardiace este foarte importantă, deoarece permite atât inițierea măsurilor diagnostice și terapeutice adecvate fiecărui stadiu al bolii, cât și estimarea prognosticului.

PROBLEME ALE MEDICINEI CARDIOVASCULARE

Creșterea gradului de subspecializare în medicina internă și perfecționarea tehnicilor diagnostice avansate în cardiologie pot avea consecințe nedorite. Unele dintre acestea sunt:

1. Incapacitatea *medicilor de alte specialități* de a recunoaște manifestări cardiace importante ale afecțiunilor sistemice (de exemplu, prezența stenozei mitrale, persistența foramen ovale și/sau aritmiile atriale tranzitorii la un pacient cu accident vascular cerebral; prezența hipertensiunii pulmonare și a cordului pulmonar la un pacient cu sclerodermie sau sindrom Raynaud). Pentru identificarea și stabilirea severității unei afecțiuni cardiace prezente la pacienți cu afecțiuni non-cardiace, este necesară efectuarea examinării cardiovasculare.
2. Incapacitatea *medicilor cardiologi* de a recunoaște prezența bolilor sistemice la pacienții cu afecțiuni cardiace. De exemplu, pacienții vârstnici cu fibrilație atrială și insuficiență cardiacă neexplicată ar trebui testați pentru hipertiroidism. În mod similar, la un pacient cu bloc atrioventricular variabil de etiologie neexplicată se recomandă investigații pentru depistarea bolii Lyme. Prezența anomaliilor cardiovasculare poate reprezenta un element critic pentru recunoașterea unor boli sistemice. De exemplu, efuziunile pericardice neexplicate pot fi un indiciu precoce al diagnosticului de tuberculoză sau cancer.
3. Punerea unui accent prea mare pe investigațiile paraclinice și folosirea excesivă a acestora, în special a tehnicilor invazive de examinare a sistemului cardiovascular. Cateterizarea cardiacă și arteriografia coronariană (Cap. 13) oferă informații diagnostice precise, de importanță deosebită pentru evaluarea clinică și pentru stabilirea unui plan terapeutic la pacienții cu boală coronariană cunoscută sau suspectată. Deși acestor investigații li s-a acordat o atenție foarte mare, este importantă înțelegerea rolului lor *de a completa și nu de a substitui* evaluarea realizată prin tehnici de examinare clinică și tehnici neinvazive. La pacienții cu durere toracică în cazul cărora se suspectează prezența ischemiei cardiace, arteriografia coronariană nu ar trebui folosită în locul anamnezei atente. Deși metoda poate identifica o eventuală obstrucție a arterelor coronare, precum și severitatea acesteia, pe baza informațiilor obținute nu se poate stabili în mod clar dacă acuzele pacientului pot fi atribuite aterosclerozei și dacă există sau nu indicație de revascularizare.

Investigațiile invazive sunt foarte valoroase în anumite circumstanțe, dar totodată nu sunt lipsite de riscuri pentru pacienți, cauzează disconfort, sunt foarte scumpe și cresc gradul de solicitare al unităților medicale. Ca urmare, ar trebui folosite numai după analiza informațiilor obținute prin examinare fizică și metode neinvazive, în situațiile în care se consideră că eventualele date suplimentare (furnizate de investigațiile invazive) ar putea modifica strategia terapeutică.

PREVENIREA ȘI TRATAMENTUL AFECȚIUNILOR CARDIACE

În general, prevenirea bolilor cardiace (în special a bolii coronariene) reprezintă una dintre cele mai importante sarcini ale medicilor. Profilaxia începe cu evaluarea riscului,

urmată de modificarea stilului de viață (de exemplu, atingerea greutății ideale, renunțarea la fumat) și tratamentul agresiv al afecțiunilor considerate factori de risc (hipertensiune arterială, hiperlipidemie, diabet zaharat).

La pacienții cu boală cardiacă, după stabilirea diagnosticului complet, sunt disponibile în general numeroase opțiuni de tratament. Principiile terapeutice pot fi ilustrate prin câteva exemple:

1. Când nu există semne de boală cardiacă, medicul trebuie să se pronunțe clar în acest sens și pacientul nu ar trebui instruit să revină pentru examinări periodice. În caz contrar, este posibilă apariția anxietății și a preocupării excesive legate de afectarea cardiacă.
2. La pacienții asimptomatici, dar cu factori de risc pentru cardiopatie ischemică (Cap. 33), trebuie stabilit un plan de reducere a acestora și trebuie programate evaluări regulate pentru a stabili complianța cu recomandările, precum și eficacitatea măsurilor implementate.
3. Pacienții asimptomatici sau ușor simptomatici, cu valvulopatie severă, ar trebui evaluați periodic (la 6-12 luni) prin examinare clinică și metode neinvazive. Depistarea precoce a semnelor de deteriorare a funcției ventriculare poate stabili indicația de tratament chirurgical înainte de apariția manifestărilor severe, a leziunilor miocardice ireversibile sau de creșterea marcată a riscului chirurgical (Cap. 20).
4. În cazul pacienților cu CAD (Cap. 33), în momentul alegerii tratamentului (medical, intervenție coronariană percutanată sau revascularizare chirurgicală) se recomandă consultarea ghidurilor de practică clinică. Revascularizarea mecanică (ultimele două modalități terapeutice) este folosită poate prea des în Statele Unite și prea rar în Europa de Est și în țările dezvoltate. Simpla prezență a anginei pectorale și/sau identificarea unei stenoze coronariene critice prin angiografie nu ar trebui să conducă în mod reflex la efectuarea revascularizării. În schimb, este indicat ca aceste proceduri să fie limitate la pacienții cu CAD, a căror angină nu răspunde în mod adecvat la tratamentul medical sau la care s-a dovedit că revascularizarea ameliorează evoluția naturală (de exemplu, sindrom coronarian acut, boală coronariană plurivasculară asociată cu disfuncție ventriculară stângă).

BIBLIOGRAFIE

ABRAMS J.: *Synopsis of Cardiac Physical Diagnosis*, 2d ed. Oxford, Butterworth Heinemann, 2001.

AMERICAN HEART ASSOCIATION: *Heart Disease and Stroke Statistics, 2006 Update*. Dallas, TX, American Heart Association, *www. americanheart.org.*

AMERICAN HEART ASSOCIATION: *Heart Disease and Stroke Statistics, 2009 Update*. Dallas, TX, American Heart Association, *www.americanheart.org.*

MORROW D. A. et al.: *Chronic coronary artery disease*, in *Braunwald's Heart Disease*, 8th ed., P. Libby et al. (eds). Philadelphia, Saunders, 2008.

NATIONAL HEART, LUNG AND BLOOD INSTITUTE: *FY 2005 Fact Book*. Bethesda, MD, National Heart, Lung and Blood Institute, 2006.

THE CRITERIA COMMITTEE OF THE NEW YORK HEART ASSOCIATION: *Nomenclature and Criteria for Diagnosis*, 9th ed. Boston, Little, Brown, 1994.

THE NHLBI-SPONSOREDWOMEN'S ISCHEMIA SYNDROME EVALUATION (WISE): Challenging existing paradigms in ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol* 47(Suppl S):1, 2006.

VANDEN BELT J.: The history, in Classic *Teachings in Clinical Cardiology: A Tribute to W. Proctor Harvey*, M. Chizner (ed). Cedar Grove, N.J., Laennec, 1996, pp. 41-54.

SECȚIUNEA A II-A

DIAGNOSTICUL BOLILOR CARDIOVASCULARE



CAPITOLUL 4

DISCONFORTUL TORACIC

Thomas H. Lee

Disconfortul toracic este una dintre cele mai frecvente probleme cu care clinicienii se confruntă în timpul consultațiilor sau la departamentul de urgență. Diagnosticul diferențial include boli care afectează organe toracice și abdominale, iar prognosticul variază de la benign la potențial letal (**Tabelul 4-1**). Nerecunoașterea unei afecțiuni potențial severe, cum ar fi boala cardiacă ischemică, disecția de aortă, pneumotoraxul în tensiune sau embolia pulmonară, poate conduce la complicații grave, inclusiv la deces. În mod invers, tratamentul prea conservator al pacienților cu risc scăzut conduce la internări în spital, analize și proceduri inutile, precum și la anxietate pentru pacienți.

CAUZE ALE DISCONFORTULUI TORACIC

Ischemia miocardică și leziunile miocardice

Ischemia miocardică apare când aportul cardiac de oxigen este insuficient în raport cu necesitățile metabolice. Această nepotrivire poate fi consecința scăderii aportului de oxigen și/sau a creșterii necesarului de oxigen al cordului. Cea mai frecventă cauză a ischemiei miocardice este obstrucția aterosclerotică a arterelor coronare; în prezența unei astfel de obstrucții, episoade ischemice tranzitorii sunt precipitate de obicei de creșterea necesarului de oxigen ca urmare a efortului fizic. Însă ischemia poate apărea și din cauza stresului psihologic, a febrei, a meselor abundente sau diminuării aportului de oxigen din cauza anemiei, a hipoxiei ori a hipotensiunii arteriale. Hipertrofia ventriculară secundară valvulopatiilor cardiace, cardiomiopatiei hipertrofice sau hipertensiunii arteriale predispune miocardul la ischemie, deoarece interferează cu circulația sângelui de la arterele coronare epicardice până la endocard.

Angina pectorală

(Vezi și Cap. 33) Disconfortul toracic indus de ischemia miocardică este un disconfort visceral descris de obicei ca senzație de greutate, presiune sau strângere (**Tabelul 4-2**). Durerea anginoasă este descrisă și ca arsură sau durere surdă. Unii pacienți nu au durere, însă prezintă dispnee și anxietate ușoară. Cuvântul „ascuțită" este folosit uneori de pacienți pentru a descrie mai degrabă intensitatea decât calitatea.

Durerea din angina pectorală este localizată de obicei retrosternal; de cele mai multe ori este resimțită difuz la nivelul peretelui toracic, fără a fi limitată la o arie mică. Poate iradia la nivelul gâtului, mandibulei, dinților, brațelor sau umerilor, fapt care reflectă originea comună în cornul posterior al măduvei spinării a neuronilor care inervează inima și aceste regiuni. În anumite cazuri, singurele simptome ale ischemiei sunt reprezentate de durerea iradiată. Ocazional, pacienții raportează disconfort epigastric în cursul episoadelor ischemice. Durerea iradiază doar rareori mai jos de ombilic sau către spate.

Angina pectorală stabilă crește în intensitate progresiv în timpul efortului fizic, al stimulării emoționale sau după mese bogate. Repausul sau administrarea sublinguală de nitroglicerină ameliorează în mod tipic durerea după câteva minute. Prin contrast, episoadele dureroase cu durată scurtă (numai câteva secunde) sunt rareori de etiologie ischemică. În mod similar, durerea persistentă mai multe ore este puțin probabil să fie angină pectorală, mai ales dacă electrocardiograma (ECG) pacientului nu evidențiază semne de ischemie.

Episoadele anginoase pot fi precipitate de orice factor de stres fiziologic sau psihologic care produce tahicardie. Perfuzia miocardică se realizează predominant în cursul diastolei, când presiunea din ventriculul stâng (care se

TABELUL 4-1

DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL AL PACIENȚILOR INTERNAȚI ÎN SPITAL CU DISCONFORT TORACIC ACUT, DUPĂ EXCLUDEREA DIAGNOSTICULUI DE INFARCT MIOCARDIC

DIAGNOSTIC	PROCENTAJ
Boală gastroesofagiană[a]	42
Reflux gastroesofagian	
Tulburări de motilitate esofagiană	
Ulcer peptic	
Litiază biliară	
Boală cardiacă ischemică	31
Sindroame de perete toracic	28
Pericardită	4
Pleurită/pneumonie	2
Embolie pulmonară	2
Cancer pulmonar	1.5
Anevrism aortic	1
Stenoză aortică	1
Herpes zoster	1

[a] În ordinea frecvenței

Sursă: P. Fruergaard et al.: Eur Heart J 17:1028, 1996.

opune fluxului coronarian) este minimă. Tahicardia reduce procentajul de timp în care cordul se află în diastolă, astfel încât scade perfuzia miocardică.

Angina instabilă și infarctul miocardic

(Vezi și Capitolele 34 și 35) Pacienții cu aceste sindroame ischemice acute prezintă de obicei simptome similare cu cele ale anginei pectorale, dar mai persistente și mai severe. Manifestările debutează în repaus sau trezesc pacientul din somn, iar administrarea sublinguală de nitroglicerină nu are niciun efect sau produce doar ameliorare tranzitorie. Pacienții mai pot prezenta diaforeză, dispnee, greață și amețeală.

Examinarea fizică poate fi complet normală la pacienții cu disconfort toracic secundar bolii cardiace ischemice. Auscultația atentă în cursul episoadelor ischemice poate identifica zgomotele cardiace trei sau patru, care reflectă disfuncția miocardică sistolică sau diastolică. Prezența unui suflu tranzitoriu de insuficiență mitrală sugerează disfuncție ischemică a mușchilor papilari. Episoadele severe de ischemie pot conduce la congestie pulmonară sau chiar la edem pulmonar.

Alte cauze cardiace

Ischemia miocardică cauzată de cardiomiopatia hipertrofică sau de stenoza aortică produce angină pectorală similară cu cea cauzată de ateroscleroza coronariană. În astfel de situații, decelarea unui suflu sistolic puternic sau a altor semne clinice sugerează că simptomatologia pacientului are altă etiologie decât ateroscleroza coronariană. Unii pacienți cu durere toracică și aspect normal al angiogramelor coronariene au anomalii funcționale ale circulației coronariene, care variază de la spasm coronarian vizibil pe angiografia coronariană până la răspunsuri vasodilatatoare anormale și răspunsuri vasoconstrictoare exagerate. Termenul „sindrom cardiac X" este folosit pentru descrierea pacienților cu durere toracică de tip anginos și subdenivelare de tip ischemic a segmentului ST în cursul perioadelor de stres, în ciuda aspectului normal al arteriogramelor coronariene. Există date care arată că mulți astfel de pacienți prezintă modificări limitate ale fluxului coronarian ca răspuns la creșterea frecvenței cardiace sau la administrarea de vasodilatatoare coronariene. Deși în aceste situații este posibil ca durerea toracică să fie cauzată de ischemie miocardică, prognosticul este excelent.

Pericardita

(Vezi și Cap. 22) Se consideră că durerea cauzată de pericardită este secundară inflamației pleurei parietale adiacente, deoarece pericardul este în cea mai mare parte insensibil la durere. Prin urmare, pericardita infecțioasă – care de obicei afectează și suprafețele pleurale adiacente – se asociază de obicei cu durere, în timp ce bolile care induc doar inflamație locală (de exemplu, infarct miocardic sau uremie) și tamponadă cardiacă produc doar durere ușoară sau nu cauzează durere.

Pleura parietală adiacentă este inervată senzorial de la mai multe niveluri, astfel încât durerea indusă de pericardită poate fi resimțită în zone care merg de la umăr și gât până la abdomen și spate. De obicei durerea este retrosternală și agravată de tuse, inspirație profundă sau modificări ale poziției – toate aceste situații producând mișcări ale suprafețelor pleurale. Durerea este adeseori mai gravă în decubit dorsal și se ameliorează în stând sau după aplecare spre anterior. Rareori, se prezintă sub forma unui disconfort surd constant, care mimează simptomele din infarctul miocardic acut.

Bolile aortice

(Vezi și Cap. 38) *Disecția aortică* este o afecțiune foarte gravă, cauzată de propagarea unui hematom subintimal în peretele aortei. Hematomul se formează în urma unei ruperi a intimei aortice sau a ruperii vasa vasorum din peretele tunicii medii a aortei. Acest sindrom apare în urma unor traumatisme aortice, cum se întâmplă în caz de accidente rutiere sau proceduri medicale în cursul cărora catetere sau pompe intraaortice cu balon lezează intima aortei. Disecțiile aortice atraumatice sunt rare în absența hipertensiunii și/sau a bolilor asociate cu deteriorarea componentelor elastică sau musculară ale tunicii medii aortice. Degenerarea chistică a tunicii medii este o caracteristică a multor boli ereditare ale țesutului conjunctiv, cum sunt sindroamele Marfan și Ehlers-Danlos. Aproximativ jumătate dintre disecțiile aortice produse la femei cu vârsta < 40 de ani apar în timpul sarcinii.

Aproape toți pacienții cu disecție acută prezintă durere toracică severă, în timp ce anumiți pacienți cu disecție cronică sunt asimptomatici. Spre deosebire de durerea din boala cardiacă ischemică, simptomele disecției aortice ating intensitatea maximă imediat și cauzează frecvent colaps al

durere surdă, cu durata > 30 de minute. Unii pacienți oferă descrieri atipice, cum ar fi durere tranzitorie, ascuțită și/sau localizată într-o arie limitată. Deoarece hiperventilația produce anomalii ST-T, traseele ECG sunt dificil de interpretat la persoanele cu tulburări emoționale. Anamneza atentă poate descoperi semne de depresie, antecedente de atacuri de panică, somatizare, agorafobie sau alte fobii.

Abordarea pacientului
DISCONFORTUL TORACIC

Evaluarea pacientului cu disconfort toracic urmărește două obiective – determinarea diagnosticului și evaluarea siguranței unui plan de tratament imediat. Acest din urmă aspect este adeseori dominant când pacientul are disconfort toracic acut, cum se întâmplă în cazul pacienților care se prezintă la departamentul de urgență. În astfel de situații, clinicianul trebuie inițial să urmărească identificarea pacienților care necesită intervenții agresive în scopul diagnosticării sau a tratamentului unor afecțiuni potențial fatale, cum ar fi boală cardiacă ischemică, disecție aortică acută, embolie pulmonară și pneumotorax în tensiune. Dacă astfel de boli sunt puțin probabile, clinicianul trebuie să decidă dacă pacientul poate fi trimis în siguranță acasă, trebuie internat într-o unitate de îngrijiri non-coronariene sau trebuie să efectueze imediat un test de efort. În Tabelul 4-3 sunt prezentate o serie de întrebări care pot fi folosite pentru evaluarea pacientului cu disconfort toracic, fiind trecute în revistă diagnosticele cele mai importante care trebuie luate în considerare la fiecare stadiu al evaluării.

DISCONFORTUL TORACIC ACUT La pacienții cu disconfort toracic acut, clinicianul evaluează inițial funcțiile respiratorie și hemodinamică. Dacă oricare dintre acestea este compromisă, tratamentul inițial trebuie orientat către stabilizarea pacientului înainte de a efectua alte proceduri diagnostice. Dacă însă pacientul nu necesită intervenții de urgență, medicul va realiza o anamneză specifică, urmată de examinare clinică și investigații de laborator, pentru a determina dacă pacientul nu are cumva o afecțiune potențial fatală.

Clinicienii care consultă pacienții la cabinet nu ar trebui să presupună că aceștia nu au boală cardiacă ischemică acută, chiar dacă în acest context prevalența este mai scăzută. Procesele de malpraxis provocate de nediagnosticarea infarctului miocardic în cursul examinării la cabinet sunt tot mai frecvente, iar în multe astfel de situații medicii nu au recomandat ECG. Numărul pacienților la risc care sunt consultați la cabinet este în creștere, din cauza aglomerării intense înregistrate la departamentele de urgență.

Indiferent de locul examinării, *anamneza* ar trebui să includă întrebări referitoare la calitatea și localizarea disconfortului toracic (Tabelul 4-2). Pacientul ar trebui întrebat și despre modul în care durerea a debutat, precum și despre durata acesteia. În caz de ischemie miocardică simptomele se intensifică progresiv în decurs de câteva minute. Durerea trecătoare sau persistentă mai multe ore și care nu se asociază cu modificări electrocardiografice este puțin probabil să aibă origine ischemică. Deși prezența factorilor de risc pentru boala coronariană orientează medicul către acest diagnostic, absența

TABELUL 4-3

DIAGNOSTICE CARE TREBUIE LUATE ÎN CONSIDERARE ÎN CURSUL EVALUĂRII UNUI PACIENT CU DISCONFORT TORACIC	
1. Este posibil ca disconfortul toracic să fie cauzat de o afecțiune acută potențial fatală, care impune spitalizare imediată și evaluare agresivă?	
Boală cardiacă ischemică acută	Embolie pulmonară
Disecție aortică	Pneumotorax spontan
2. Dacă nu, disconfortul ar putea fi cauzat de o boală cronică ce poate produce complicații severe?	
Angină stabilă	Hipertensiune pulmonară
Stenoză aortică	
3. Dacă nu, este posibil ca disconfortul să fie consecința unei boli acute care necesită tratament specific?	
Pericardită	Herpes zoster
Pneumonie/pleurită	
4. Dacă nu, este oare disconfortul cauzat de o altă afecțiune cronică tratabilă?	
Reflux esofagian	Discopatii cervicale
Spasm esofagian	Artrită a umărului sau a coloanei vertebrale
Ulcer peptic	Costocondrită
Afecțiuni ale vezicii biliare	Alte afecțiuni musculoscheletale
Alte boli gastrointestinale	Anxietate

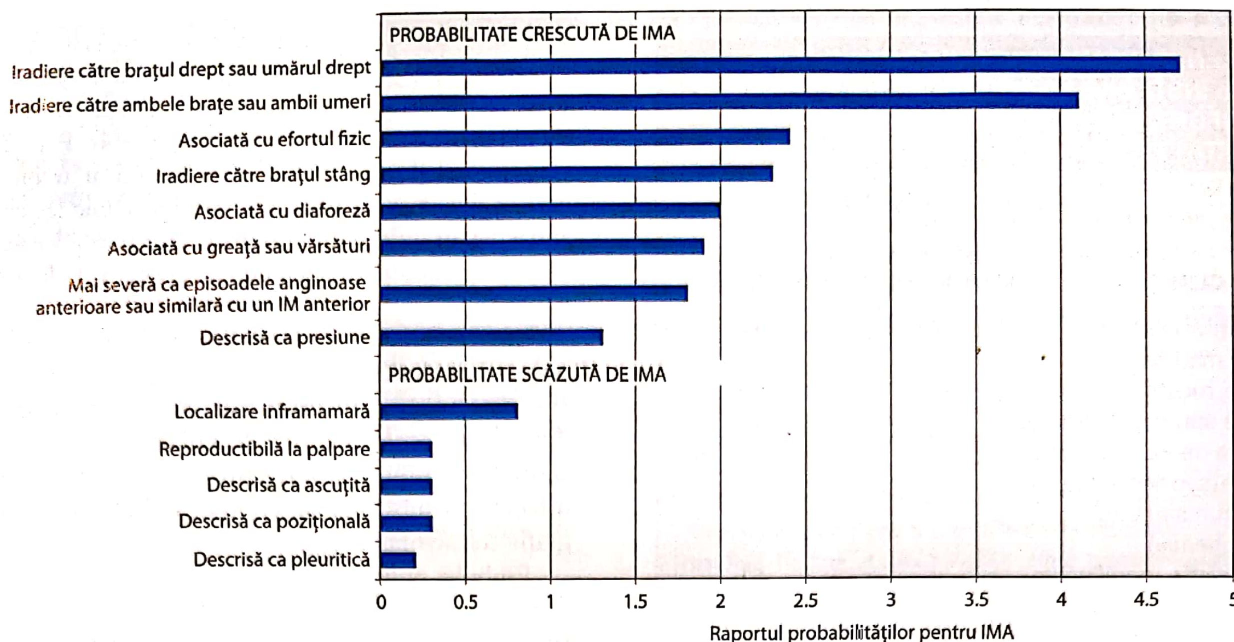


FIGURA 4-1
Impactul caracteristicilor durerii toracice asupra șanselor ca pacientul să aibă infarct miocardic acut (IMA).

acestora nu scade suficient riscul de ischemie miocardică pentru a justifica externarea unui pacient.

Iradierea extinsă a durerii toracice crește probabilitatea ca etiologia acesteia să fie un infarct miocardic. Iradierea durerii toracice în brațul stâng este întâlnită frecvent în episoadele acute de boală cardiacă ischemică, însă și iradierea către brațul drept reprezintă un indicator important al acestui diagnostic. În **Figura 4-1** este prezentată probabilitatea ca un anumit simptom decelat în timpul anamnezei să fie cauzat de infarct miocardic acut, valorile fiind estimări bazate pe datele din mai multe studii clinice.

Durerea iradiată în umărul drept este întâlnită frecvent și la pacienți cu colecistită acută, dar acest sindrom este însoțit de obicei de durere localizată la nivel abdominal și nu toracic. Durerea toracică iradiată interscapular ridică suspiciunea diagnosticului de disecție aortică.

Examinarea fizică ar trebui să includă evaluarea presiunii sangvine la ambele brațe și a pulsurilor la amândouă membrele inferioare. Reducerea perfuziei unui membru poate fi consecința unei disecții aortice care a compromis fluxul sangvin printr-o arteră cu originea la nivelul aortei. Auscultația toracelui poate evidenția diminuarea intensității zgomotelor respiratorii, frecătură pleurală sau semne de pneumotorax, embolie pulmonară, pneumonie sau pleurezie. Pneumotoraxul în tensiune poate deplasa traheea de pe linia mediană, în partea opusă pneumotoraxului. În cursul examinării cardiace trebuie căutate activ frecătura pericardică, prezența unor sufluri sistolice și diastolice, și prezența zgomotelor cardiace trei sau patru. Aplicarea de presiune pe peretele toracic reproduce simptomele la pacienții cu durere toracică de etiologie musculoscheletală; este important ca medicul să întrebe pacientul dacă sindromul algic toracic este reprodus întocmai, pentru a fi complet sigur că alte afecțiuni mai severe nu sunt prezente.

Evaluarea ECG este esențială la adulții cu disconfort toracic fără etiologie traumatică evidentă. La astfel de pacienți, prezența modificărilor electrocardiografice de ischemie sau infarct (Cap. 11) se asociază cu risc înalt de infarct miocardic acut sau angină instabilă (**Tabelul 4-4**); astfel de pacienți ar trebui internați într-o unitate cu capacitate de monitorizare electrocardiografică și de răspuns adecvat în caz de stop cardiac. Absența unor modificări ECG specifice nu exclude diagnosticul de boală cardiacă ischemică, însă riscul de complicații potențial fatale este mic la pacienții cu trasee electrocardiografice normale sau doar cu modificări ST-T nespecifice. Dacă acești pacienți nu sunt considerați a putea fi externați imediat, ei sunt frecvent candidați pentru efectuarea unui test de efort imediat sau cât mai curând posibil.

Adeseori, la departamentul de urgență se dozează markerii de leziune miocardică pentru a evalua pacienții cu disconfort toracic acut. Markerii folosiți cel mai frecvent sunt creatin-kinaza (CK), CK-MB și troponinele cardiace (I și T). Au fost create teste de evaluare rapidă la patul bolnavului a troponinelor cardiace, care s-au dovedit suficient de precise pentru estimarea prognosticului și stabilirea strategiei terapeutice. Există date care susțin și folosirea altor markeri precum mioglobină serică, proteină C reactivă (CRP), factor de creștere placentar, mieloperoxidază și peptidă natriuretică de tip B (BNP); rolurile acestora sunt în curs de evaluare. O singură valoare a oricăruia

TABELUL 4-4

PREVALENȚA INFARCTULUI MIOCARDIC ȘI A ANGINEI INSTABILE LA SUBGRUPE DE PACIENȚI CU DISCONFORT TORACIC ACUT, CARE S-AU PREZENTAT LA DEPARTAMENTUL DE URGENȚĂ

TABLOU CLINIC	PREVALENȚĂ: INFARCT MIOCARDIC, %	PREVALENȚĂ: ANGINĂ INSTABILĂ, %
Supradenivelare ST (≥ 1 mm) sau unde Q, recent apărute	79	12
Ischemie sau suprasolicitare evidente pe ECG, recent apărute (subdenivelare ST ≥1 mm sau unde T de ischemie)	20	41
Niciuna dintre modificările ECG prezentate mai sus, însă antecedente personale de angină pectorală sau infarct miocardic (istoric de infarct miocardic sau utilizare de nitroglicerină)	4	51
Niciuna dintre modificările ECG prezentate mai sus și fără antecedente de angină sau infarct miocardic (fără istoric de infarct miocardic sau utilizare de nitroglicerină)	2	14

Notă: ECG, electrocardiogramă.
Sursă: Date nepublicate din Brigham and Women's Hospital Chest Pain Study, 1997-1999.

dintre acești markeri nu are sensibilitate suficient de înaltă pentru stabilirea diagnosticului de infarct miocardic acut sau pentru prezicerea complicațiilor. Prin urmare, deciziile de externare a pacienților nu ar trebui luate pe baza unor valori normale unice ale acestor analize.

Testele de provocare pentru boala coronariană nu sunt adecvate la pacienții cu durere toracică. În astfel de cazuri se poate lua în considerare efectuarea unei scintigrafii de perfuzie miocardică în repaus; un rezultat normal scade probabilitatea diagnosticului de boală coronariană și permite evitarea internării pacienților cu risc scăzut. Rezultate preliminare promițătoare sugerează că tomografia computerizată (CT) cu 64 de secțiuni și imagistica cordului prin rezonanță magnetică (RMN) sunt suficient de precise pentru diagnosticarea bolii coronariene, astfel încât aceste tehnologii ar putea ajunge să fie utilizate pe scară largă la pacienții cu durere toracică acută în cazul cărora diagnosticul nu este clar.

Clinicienii efectuează frecvent teste terapeutice prin administrare de nitroglicerină (sublingual) sau antiacide – iar în cazul pacienților stabili consultați la cabinet se administrează uneori și un inhibitor al pompei de protoni. O eroare frecventă este presupunerea că răspunsul la oricare dintre aceste intervenții clarifică diagnosticul. În timp ce informațiile obținute sunt adeseori utile, răspunsul poate fi consecința efectului placebo. Prin urmare, diagnosticul de ischemie miocardică nu ar trebui niciodată exclus doar pe baza unui răspuns clinic la terapia cu antiacide. În mod similar, incapacitatea nitroglicerinei de a ameliora durerea nu exclude diagnosticul de boală coronariană.

Dacă anamneza sau examinarea fizică sugerează diagnosticul de disecție aortică, în cel mai scurt timp trebuie efectuate investigații imagistice pentru evaluarea aortei, din cauza riscului înalt de complicații severe asociat cu această afecțiune. Investigațiile recomandate sunt CT toracică cu substanță de contrast, RMN sau ecocardiografie transesofagiană (ETE).

Embolia pulmonară acută ar trebui avută în vedere la pacienții cu simptome respiratorii, durere toracică pleuritică, hemoptizie sau antecedente de trombembolie venoasă sau tulburări de coagulare. Investigațiile inițiale includ de obicei angiografie CT sau scintigrafie pulmonară, combinate uneori cu evaluarea ecografică a venelor membrelor inferioare sau cu dozarea D-dimerilor.

Dacă pacienții cu disconfort toracic acut nu prezintă manifestări ale unor boli potențial fatale, clinicianul ar trebui să-și orienteze atenția asupra afecțiunilor cronice severe care pot cauza complicații importante, cea mai frecventă astfel de boală fiind angina stabilă. Folosirea precoce la acești pacienți a electrocardiografiei de efort, ecocardiografiei de stres sau scintigrafiei de stres – în cabinetul medical sau la departamentul de urgență – reprezintă în prezent o strategie terapeutică acceptată pentru pacienții cu risc scăzut. Însă testul de efort nu este indicat la pacienții care (1) raportează în repaus durere considerată a avea etiologie ischemică sau (2) prezintă modificări electrocardiografice recent apărute, sugestive pentru ischemie.

Pacienții cu disconfort toracic susținut și semne ale unor afecțiuni potențial fatale ar trebui evaluați pentru diagnosticarea unor eventuale afecțiuni în cazul cărora un tratament acut s-ar putea dovedi benefic (Tabelul 4-3). Diagnosticul de pericardită poate fi sugerat de anamneză, examinare fizică și ECG (Tabelul 4-2). Clinicienii ar trebui să evalueze cu atenție evoluția presiunii sangvine și să ia în considerare efectuarea ecocardiografiei la astfel de pacienți, pentru a detecta la timp semnele unei tamponade pericardice iminente. Radiografia toracică poate fi folosită pentru evaluarea posibilității unui diagnostic de boală pulmonară.

GHIDURI ȘI CIRCUITE TERAPEUTICE PENTRU TRATAMENTUL DISCONFORTULUI TORACIC ACUT

Ghiduri pentru evaluarea inițială a pacienților cu durere toracică acută au fost dezvoltate de American College of

Cardiology, American Heart Association și alte organizații. Aceste ghiduri recomandă efectuarea unui ECG la toți pacienții cu durere toracică la care nu se decelează o cauză non-cardiacă evidentă a durerii, precum și efectuarea unei radiografii toracice la pacienții cu semne sau simptome ce sugerează insuficiență cardiacă congestivă, valvulopatie cardiacă, boală pericardică, disecție aortică sau anevrism de aortă.

Ghidurile pentru folosirea testelor de efort, create de American College of Cardiology/American Heart Association, susțin folosirea acestei metode la pacienții cu risc scăzut care se prezintă la departamentul de urgență, precum și la pacienți selectați cu risc intermediar. Însă aceste ghiduri subliniază faptul că testele de efort ar trebui efectuate doar după ce pacienții au fost evaluați în vederea depistării caracteristicilor ce indică risc înalt sau a altor elemente care impun internarea în spital.

Multe centre medicale au implementat folosirea de circuite terapeutice sau alte forme de ghiduri clinice, în scopul creșterii eficienței și pentru a putea accelera inițierea tratamentului la pacienții cu sindroame cardiace ischemice acute și risc înalt. Aceste ghiduri pun accentul pe următoarele strategii:

- Identificarea și tratamentul rapid al pacienților la care instituirea urgentă a terapiei de reperfuzie (prin intervenții coronariene percutanate sau cu agenți trombolitici) are șanse mari de a ameliora prognosticul.
- Trimiterea către unități non-coronariene cu posibilitate de monitorizare – cum ar fi unități pentru îngrijire intermediară sau unități pentru durere toracică – a pacienților cu risc scăzut de complicații, precum cei fără modificări noi pe traseele ECG și fără durere toracică persistentă. Astfel de pacienți pot în general fi monitorizați în siguranță în unități de îngrijiri non-coronariene, pot efectua la scurt timp teste de efort sau pot fi externați la domiciliu. Pentru stratificarea riscului se pot folosi algoritmi multivariați validați prospectiv, care au fost publicați pentru boala cardiacă ischemică acută și complicațiile acesteia.
- Scurtarea duratei de internare în unitatea de îngrijiri coronariene și în spital. Durata minimă recomandată pentru menținere la pat cu monitorizare a unui pacient devenit asimptomatic a scăzut în ultimii ani, ajungând la ≤ 12 ore dacă sunt disponibile testarea de efort și alte tehnologii de stratificare.

DISCONFORTUL TORACIC NEACUT

Tratamentul pacienților care nu necesită internare în spital sau care nu mai trebuie monitorizați îndeaproape include identificarea etiologiei simptomelor și a riscului de complicații majore. Testele neinvazive pentru depistarea bolii coronariene ajută la diagnosticarea afecțiunii și la identificarea pacienților cu forme la risc înalt de boală coronariană care ar putea beneficia de revascularizare. Cauzele gastrointestinale ale durerii toracice pot fi evaluate prin endoscopie sau studii radiologice, ori prin testare medicamentoasă. Tulburările emoționale și psihiatrice necesită evaluare și tratament adecvate; date provenite din studii randomizate indică faptul că terapia cognitivă și intervențiile de grup ameliorează simptomatologia la astfel de pacienți.

BIBLIOGRAFIE

BRENNAN ML et al.: Prognostic value of myeloperoxidase in patients with chest pain. *N Engl J Med* 349:1595, 2003.

GIBBONS R. J. et al.: *ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing*. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Exercise Testing). Disponibil pet *www.acc.org/qualityandscience/clinical/guidelines/exercise/dirindex.htm*. Accesat în 22 ianuarie, 2006.

GIBSON P. B. et al.: Low event rate for stress-only perfusion imaging in patients evaluated for chest pain. *J Am Coll Cardiol* 39:999, 2002.

HEESCHEM C. et al.: Prognostic value of placental growth factor in patients with chest pain. *JAMA* 291:435, 2004.

KWONG R. Y. et al.: Detecting acute coronary syndrome in the emergency department with cardiac magnetic resonance imaging. *Circulation* 197:531, 2003.

LEBER A. W. et al.: Quantification of obstructive and nonobstructive coronary lesions of 64-slice computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 46:147, 2005.

MILLER J. M. et al.: Diagnostic performance of coronary angiography by 64-row CT. *N Engl J Med* 359:2324, 2008.

SAENGER A. K., JAFFE A. S.: Requiem for a heavyweight: the demise of keratin kinase-MB. *Circulation* 118:2200, 2008.

SEQUIST T., LEE T. H.: Prediction of missed myocardial infarction among symptomatic outpatients without coronary heart disease. *Am Heart J* 149:74, 2005.

SEQUIST T. D. et al.: Missed opportunities in the primary care management of early acute ischemic heart disease. *Arch Intern Med* 166: 2237, 2006.

SUZUKI T. et al.: Diagnosis of acute aortic dissection by D-dimer. *Circulation* 119:2702, 2009.

SWAP C. J., NAGURNEY J. T.: Value and limitations of chest pain history in the evaluation of patients with suspected acute coronary syndromes. *JAMA* 294:2623, 2005.

TONG K. L. et al.: Myocardial contrast echocardiography versus Thrombolysis in Myocardial Infarction score in patients presenting to the emergency department with chest pain and a nondiagnostic electrocardiogram. *J Am Coll Cardiol* 46:928, 2005.

TSAI T. T. et al.: Acute aortic syndromes. *Circulation* 205:3802, 2005.

CAPITOLUL 5

DISPNEEA ȘI EDEMUL PULMONAR

Richard M. Schwartzstein

DISPNEEA

Dispneea este definită de American Thoracic Society ca „percepția subiectivă a unui disconfort respirator care constă din senzații distincte din punct de vedere calitativ și care variază în intensitate. Experiența individuală rezultă din interacțiunile dintre numeroși factori fiziologici, psihologici, sociali și ambientali, și poate induce răspunsuri fiziologice și comportamentale." Dispneea este un simptom și trebuie diferențiată de semnele asociate cu creșterea travaliului respirator.

MECANISMELE DISPNEEI

Senzațiile respiratorii sunt consecința interacțiunilor dintre impulsurile nervoase motorii eferente (centrifuge) de la creier către mușchii ventilatori (feed-forward) și impulsurile nervoase senzoriale aferente (centripete) de la receptori distribuiți în tot organismul (feedback), precum și a procesării integrative a acestei informații, considerată a se desfășura la nivel cerebral (Fig. 5-1). O anumită stare patologică poate cauza dispnee prin unul sau mai multe mecanisme, care devin active doar în anumite circumstanțe specifice și nu în altele.

Eferențele motorii

Disfuncțiile pompei ventilatorii sunt asociate cu creșterea travaliului respirator sau cu senzația de creștere a efortului respirator. Când mușchii sunt slăbiți sau obosiți, este necesar un efort mai mare, chiar dacă din punct de vedere mecanic sistemul funcționează normal. Se consideră că amplificarea impulsurilor nervoase provenite de la cortexul motor este resimțită datorită unei descărcări suplimentare de impulsuri către cortexul senzorial, trimise concomitent cu semnalele care merg la mușchii ventilatori.

Aferențele senzoriale

Chemoreceptorii din corpii carotidieni și din bulbul rahidian sunt activați de hipoxemie, hipercapnie acută și acidoză. Stimularea acestor receptori, precum și a altor receptori care produc intensificarea ventilației, induce o senzație de „sete de aer". Mecanoreceptorii pulmonari, când sunt stimulați de bronhospasm, cauzează o senzație de constricție toracică. Receptorii J (sensibili la edemul interstițial) și receptorii vasculari pulmonari (activați de variațiile acute ale presiunii arteriale pulmonare) par a contribui la setea de aer. Hiperinflația este asociată cu senzația de incapacitate de a efectua o inspirație profundă sau de respirație nesatisfăcătoare. Nu este clar dacă această senzație are originea la nivelul receptorilor pulmonari sau parietali toracici ori dacă reprezintă o variantă a senzației de sete de aer. Metaboreceptorii, localizați în musculatura scheletică, sunt considerați a fi activați de modificări ale mediului biochimic tisular local produse în cursul efortului fizic, iar când sunt stimulați contribuie la disconfortul respirator.

Integrarea: nepotrivirea eferențe-reaferențe

O discrepanță sau nepotrivire între mesajul de feed-forward transmis către mușchii ventilatori și mesajul de feedback

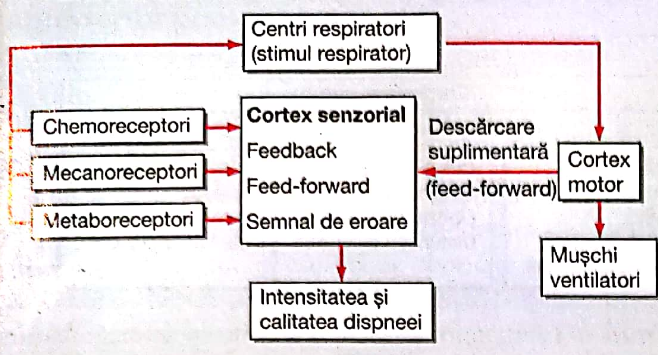


FIGURA 5-1

Model ipotetic al modului de integrare a impulsurilor senzoriale pentru producerea dispneei. Informațiile aferente provenite de la receptorii distribuiți la nivelul întregului sistem respirator sunt proiectate direct în cortexul senzorial, unde contribuie la experiențele senzoriale calitative primare și asigură feedback privitor la acțiunea pompei ventilatorii. Impulsurile aferente se proiectează și în zonele cerebrale responsabile pentru controlul ventilației. Cortexul motor, ca răspuns la semnalele transmise de centrii de control, trimite mesaje neurale către mușchii ventilatori, precum și către cortexul senzorial (feed-forward referitor la instrucțiunile trimise către mușchi). Dacă cele două mesaje (feed-forward și feedback) nu se potrivesc, este generat un semnal de eroare și intensitatea dispneei crește. *(Adaptat după Gillette și Schwartzstein)*

TABELUL 5-1

ASOCIERE ÎNTRE DESCRIEREA CALITATIVĂ ȘI MECANISMELE FIZIOPATOLOGICE ALE DISPNEEI

DESCRIERE	FIZIOPATOLOGIE
Strângere sau constricție toracică	Bronhoconstricție, edem interstițial (astm, ischemie miocardică)
Creșterea travaliului respirator sau a efortului respirator	Obstrucție de căi respiratorii, boli neuromusculare (BPOC, astm moderat sau sever, miopatie, cifoscolioză)
Sete de aer, nevoia de a respira, necesitatea imperioasă de a respira	Creșterea stimulului respirator (ICC, embolie pulmonară, obstrucție moderată sau severă a fluxului aerian)
Incapacitatea de a realiza o respirație profundă, respirație nesatisfăcătoare	Hiperinflație (astm, BPOC) și volum respirator curent limitat (fibroză pulmonară, restricții date de peretele toracic)
Respirație profundă, respirație rapidă, respirat mai mult	Decondiționare

Notă: ICC, insuficiență cardiacă congestivă; BPOC, boală pulmonară obstructivă cronică.
Sursă: după Schwartzstein și Feller-Kopman.

provenit de la receptorii care monitorizează răspunsul pompei ventilatorii crește intensitatea dispneei. Acest aspect are importanță îndeosebi în prezența unei probleme mecanice a pompei ventilatorii, cum se întâmplă în astm sau în boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC).

Anxietatea

Anxietatea acută poate accentua severitatea dispneei prin modificarea modului de interpretare a datelor senzoriale sau prin generarea unor tipare respiratorii care amplifică anomaliile fiziologice din sistemul respirator. De exemplu, la pacienți cu limitare a fluxului respirator, creșterea ratei respiratorii care însoțește anxietatea acută conduce la hiperinflație, mărirea travaliului respirator, senzația de efort respirator crescut și senzația de respirație nesatisfăcătoare.

EVALUAREA DISPNEEI

Calitatea senzației

La fel ca în cazul durerii, evaluarea dispneei începe prin determinarea calității disconfortului resimțit (Tabelul 5-1). Folosirea unor chestionare pentru dispnee sau a listelor de fraze folosite frecvent de pacienți reprezintă un ajutor pentru persoanele care au dificultăți în descrierea senzațiilor respiratorii.

Intensitatea stimulilor senzoriali

Se poate utiliza o scală Borg modificată sau o scală vizual-analogă pentru a măsura dispneea în repaus, imediat după efort, sau intensitatea reamintită a dispneei așa cum a fost aceasta percepută la momentul efectuării unui efort fizic (de exemplu, urcatul scărilor la domiciliu). O abordare alternativă constă în evaluarea activităților pe care pacientul le poate efectua (pentru formarea unei păreri privitoare la nivelul incapacității pacientului). Indicele Bazal pentru Dispnee (*Baseline Dyspnea Index*) și Chestionarul pentru Boli Respiratorii Cronice (*Chronic Respiratory Disease Questionnaire*) sunt instrumente folosite frecvent în acest scop.

Dimensiunea afectivă

Pentru ca o senzație să fie raportată ca simptom, aceasta trebuie să fie percepută ca neplăcută sau interpretată drept anormală. Suntem încă la început în ceea ce privește descoperirea celor mai bune modalități de a evalua dimensiunea afectivă a dispneei. Unele terapii pentru dispnee – precum reabilitarea pulmonară – ar putea reduce disconfortul respirator și prin modificarea acestui aspect.

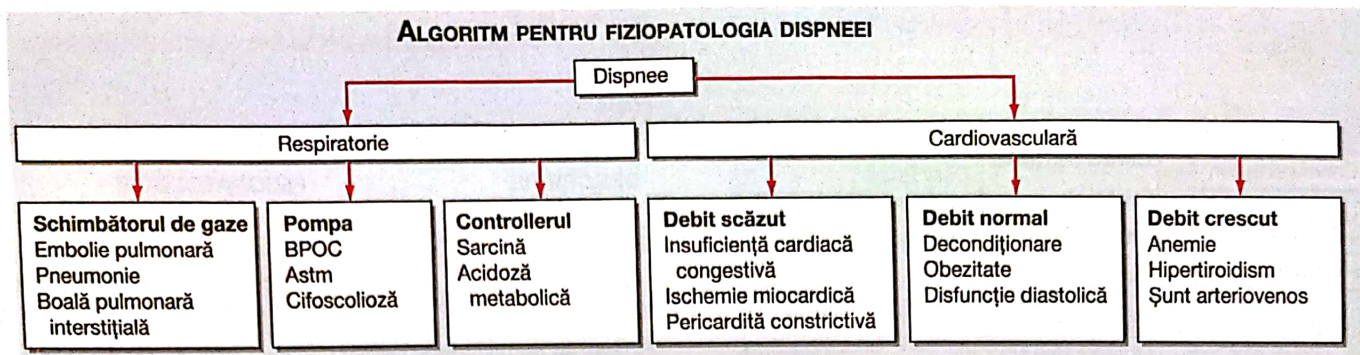


FIGURA 5-2
Fiziopatologia dispneei. În fața unui pacient cu dispnee de etiologie incertă, este util să se înceapă analiza trecând în revistă categoriile fiziopatologice principale care explică majoritatea cazurilor. BPOC, boală pulmonară obstructivă cronică. *(Adaptat după Schwartzstein și Feller-Kopman.)*

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

Dispneea este o consecință a deviațiilor de la normal a funcționării sistemului cardio-pulmonar. Modificările produse la nivelul sistemului respirator pot fi analizate din punctul de vedere al controllerului (stimularea respirației), al pompei ventilatorii (oasele și mușchii care formează peretele toracic; căile respiratorii; pleura) și al schimbătorului de gaze (alveolele, vasele pulmonare și parenchimul pulmonar înconjurător). În mod similar, modificările produse la nivelul sistemului cardiovascular pot fi grupate în trei categorii: boli asociate cu debit cardiac crescut, normal sau scăzut (Fig. 5-2).

Dispneea de etiologie respiratorie

Controllerul

Formele acute de hipoxemie și hipercapnie se asociază cu creșterea activității controllerului. Stimularea receptorilor pulmonari – precum cea prezentă în caz de bronhospasm acut, edem interstițial și embolie pulmonară – conduce de asemenea la hiperventilație și sete de aer, precum și la senzație de constricție toracică în cazul astmului. Altitudinea înaltă, concentrația ridicată de progesteron (de exemplu, în timpul sarcinii) și medicamente precum aspirina stimulează controllerul și pot produce dispnee chiar dacă sistemul respirator este normal.

Pompa ventilatorie

Afecțiunile căilor respiratorii (de exemplu, astm, emfizem, bronșita cronică, bronșectazii) cresc rezistența în căile respiratorii și travaliul respirator. Hiperinflația accentuează efortul respirator și poate crea senzația de incapacitate de a inspira profund. Bolile care măresc rigiditatea peretelui toracic (de exemplu, cifoscolioză) și cele care scad forța mușchilor ventilatori (de exemplu, miastenia gravis sau sindrom Guillain-Barré) se asociază de asemenea cu creșterea efortului respirator. Efuziunile pleurale mari contribuie la dispnee atât prin creșterea travaliului respirator, cât și prin stimularea receptorilor pulmonari (dacă există atelectazie asociată).

Schimbătorul de gaze

Pneumonia, edemul pulmonar și aspirația interferează cu schimburile de gaze. Afecțiunile pulmonare vasculare și interstițiale, precum și congestia vasculară pulmonară pot produce dispnee prin stimulare directă a receptorilor pulmonari. În aceste cazuri, ameliorarea hipoxemiei are, de obicei, doar impact minor asupra intensității dispneei.

Dispneea de etiologie cardiovasculară

Situații cu debit cardiac crescut

Anemia ușoară sau moderată se asociază cu disconfort respirator în cursul efortului fizic. Șunturile intracardiace stânga-dreapta pot conduce la debit cardiac crescut și dispnee, iar în stadiile avansate starea clinică poate fi complicată de apariția hipertensiunii pulmonare, care contribuie la dispnee. Dificultățile respiratorii asociate cu obezitate au probabil la bază mecanisme multiple, cum ar fi debit cardiac crescut și alterarea funcțională a pompei ventilatorii.

Situații cu debit cardiac normal

Decondiționarea cardiovasculară se caracterizează prin activarea precoce a metabolismului anaerob și stimularea chemoreceptorilor și metaboreceptorilor. Disfuncția diastolică – cauzată de hipertensiune arterială, stenoză aortică sau cardiomiopatie hipertrofică – este o situație patologică recunoscută tot mai frecvent ca etiologie a dispneei induse de efort. Bolile pericardului (de exemplu, pericardită constrictivă) reprezintă o cauză relativ rară de dispnee cronică.

Situații cu debit cardiac scăzut

Afecțiunile miocardice secundare bolii coronariene și cardiomiopatiilor non-ischemice conduc la volum telediastolic ventricular stâng mărit și la creșterea presiunii telediastolice în ventriculul stâng, precum și a presiunii capilare pulmonare. Receptorii pulmonari sunt stimulați de valorile presionale mărite și de edemul interstițial asociat, ceea ce conduce la dispnee.

Abordarea pacientului:
DISPNEE

(Fig. 5-3) În timpul *anamnezei* pacientul trebuie rugat să descrie cu propriile sale cuvinte modul în care resimte disconfortul, precum și efectul diferitelor poziții, al infecțiilor și al stimulilor ambientali asupra dispneei. Ortopneea indică de obicei insuficiență cardiacă congestivă, disfuncție mecanică a diafragmului cauzată de obezitate sau criză de astm bronșic declanșată de reflux esofagian. Dispneea nocturnă sugerează insuficiență cardiacă congestivă sau astm. Episoadele acute intermitente de dispnee apar de obicei în caz de ischemie miocardică, bronhospasm sau embolie pulmonară, în timp ce dispneea cronică persistentă este tipică pentru BPOC și boală pulmonară interstițială. Trebuie căutați activ factorii de risc pentru boli pulmonare ocupaționale și pentru boală coronariană. La pacienții cu *platipnee* (dispnee în șezut sau stând, ameliorată în decubit dorsal) trebuie avut în vedere diagnosticul de mixom atrial stâng sau sindrom hepatopulmonar.

Examinarea fizică ar trebui să înceapă încă din timpul anamnezei. Incapacitatea pacientului de a duce propozițiile până la capăt înainte de a inspira profund sugerează o afecțiune care stimulează controllerul sau o disfuncție a pompei ventilatorii, cu capacitate vitală redusă. Semnele de creștere a efortului respirator (retracții supraclaviculare, utilizarea mușchilor respiratori accesori și poziția tripod – caracterizată prin stând cu mâinile prinse după genunchi) indică afecțiuni ale pompei ventilatorii care determină creșterea rezistenței respiratorii sau rigiditatea plămânilor și a peretelui toracic. În timpul măsurării semnelor vitale se recomandă măsurarea exactă a frecvenței respiratorii și examinarea pentru depistarea pulsului paradoxal (Cap. 22); dacă acesta este > 10 mmHg trebuie luată în considerare prezența BPOC. În timpul examinării generale trebuie căutate semnele de anemie (conjunctive decolorate), cianoză și ciroză (angioame stelate, ginecomastie). Examinarea toracelui trebuie orientată către simetria mișcărilor, percuție (matitate care indică revărsat pleural,

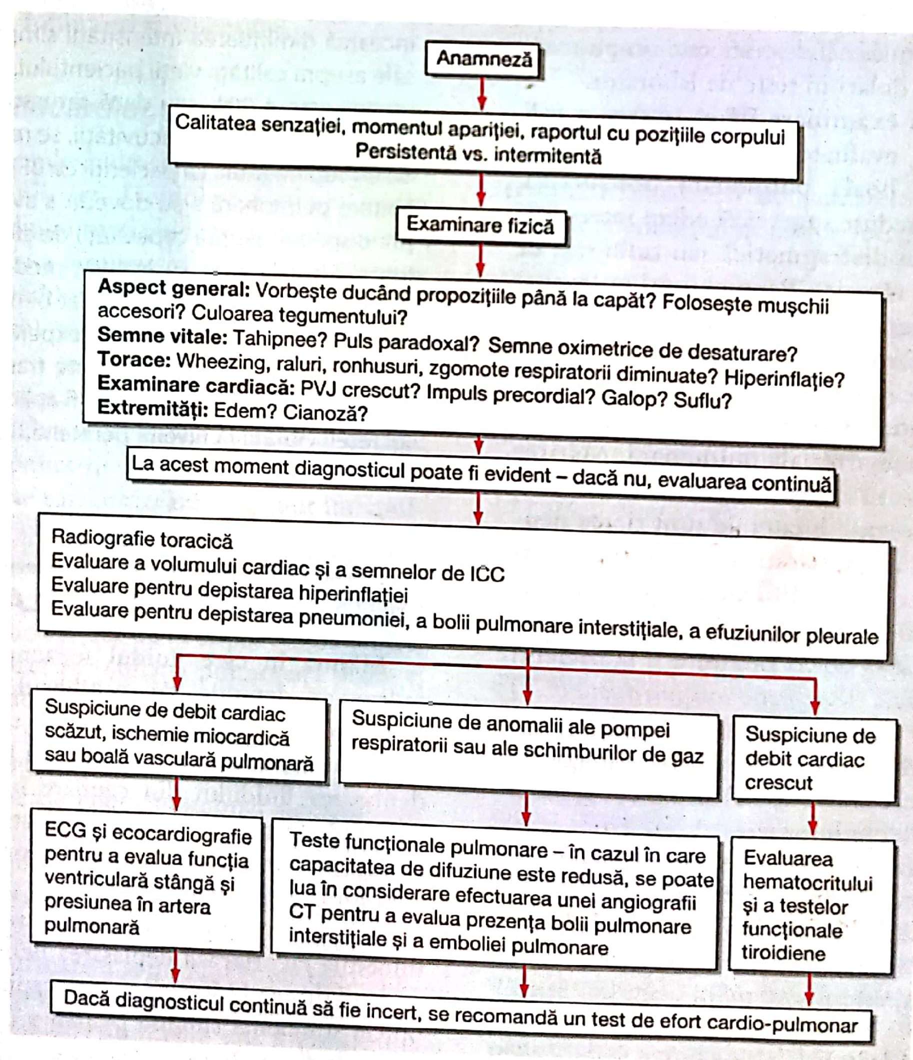


FIGURA 5-3
Algoritm de evaluare a pacienților cu dispnee. PVJ, puls venos jugular; ICC, insuficiență cardiacă congestivă; ECG, electrocardiogramă; CT, tomografie computerizată. *(Adaptat după Schwartzstein și Feller-Kopman.)*

hiperrezonanță care indică emfizem) și auscultație (wheezing, raluri, ronhusuri, fază expiratorie prelungită, diminuarea intensității zgomotelor respiratorii – acestea fiind semne de afecțiuni ale căilor respiratorii, edem interstițial sau fibroză). Examinarea cardiacă urmărește semnele de creștere a presiunilor la nivelul cordului drept (distensie venoasă jugulară, edeme, accentuarea componentei pulmonare a zgomotului cardiac doi), disfuncție ventriculară stângă (galop S3 și S4) și boală valvulară (sufluri). În timpul examinării abdomenului, cu pacientul în decubit dorsal, trebuie observat dacă există mișcări paradoxale ale peretelui abdominal (deplasare internă în cursul inspirației) – un semn de scădere a forței diafragmului. Degetele hipocratice reprezintă un indicator de fibroză pulmonară, iar prezența tumefacției sau a deformărilor articulare, precum și modificările specifice bolii Raynaud, orientează diagnosticul către o boală vasculară de colagen care ar putea fi asociată unei afecțiuni pulmonare.

Pacienților cu dispnee de efort ar trebui să li se ceară să facă efort sub observație (de exemplu, mers) pentru a reproduce simptomele. Se caută manifestări noi care nu erau prezente în repaus și se verifică saturația în oxigen. O „imagine" a pacientului când acesta este simptomatic ar putea valora mii de dolari în teste de laborator.

După anamneză și examinare fizică se face o *radiografie toracică.* Sunt evaluate volumele pulmonare (hiperinflația indică boală pulmonară obstructivă; volumele pulmonare reduse sugerează edem interstițial sau fibroză, disfuncție diafragmatică sau tulburări de motilitate a peretelui toracic). Parenchimul pulmonar ar trebui evaluat pentru semne de boală interstițială și emfizem. Aspectul proeminent al vaselor pulmonare în regiunile apicale indică hipertensiune venoasă pulmonară, în timp ce dilatația centrală a arterelor pulmonare sugerează hipertensiune arterială pulmonară. Mărirea siluetei cardiace sugerează cardiomiopatie dilatativă sau boală valvulară. Pleureziile bilaterale sunt tipice pentru insuficiența cardiacă congestivă și anumite tipuri de boală vasculară de colagen. Efuziunile pleurale unilaterale orientează diagnosticul către carcinom sau embolie pulmonară, însă pot fi întâlnite și la pacienți cu insuficiență cardiacă. *Tomografia computerizată (CT) toracică* este rezervată în general pentru evaluarea mai detaliată a parenchimului pulmonar (pentru diagnosticarea bolii pulmonare interstițiale) și uneori ajută la diagnosticarea emboliei pulmonare.

Investigațiile de laborator includ electrocardiograma, cu ajutorul căreia se caută semne de hipertrofie ventriculară și infarct miocardic. Ecocardiografia este indicată la pacienții în cazul cărora se suspectează diagnosticul de disfuncție sistolică, hipertensiune pulmonară sau boală valvulară cardiacă.

DIFERENȚIEREA DISPNEEI DE ETIOLOGIE CARDIOVASCULARĂ DE DISPNEEA DE ETIOLOGIE RESPIRATORIE Dacă un pacient are semne atât de boală pulmonară, cât și de boală cardiacă, se recomandă efectuarea unui test de efort cardio-pulmonar pentru a determina care sistem este responsabil pentru limitarea capacității de efort. Dacă la momentul intensității maxime pacientul realizează ventilația maximală prezisă, prezintă creșterea spațiului mort sau hipoxemie (saturație în oxigen < 90%) sau dezvoltă bronhospasm, înseamnă că afecțiunea respiratorie reprezintă probabil cauza problemei. În schimb, dacă frecvența cardiacă ajunge la > 85% din valoarea maximă prezisă, pragul anaerob este atins precoce sau presiunea sangvină devine excesiv de mare sau scade în cursul efortului, dacă pulsul de O_2 (raportul între consumul de O_2 și frecvența cardiacă, un indicator al volumului bătaie) scade, sau dacă apar modificări ischemice pe electrocardiogramă, este probabil ca la baza disconfortului respirator să se afle o anomalie a sistemului cardiovascular.

℞ TRATAMENT: DISPNEE

Obiectivul inițial este corectarea cauzei responsabile pentru acest simptom. Când acest deziderat nu se poate realiza, se încearcă diminuarea intensității simptomului și a efectelor sale asupra calității vieții pacientului. Dacă saturația în O_2 în repaus este ≤ 90% sau dacă saturația pacientului scade la aceste valori în cursul activității, se recomandă administrare de O_2 suplimentar. La pacienții cu BPOC, programele de reabilitare pulmonară s-au dovedit a avea efecte pozitive asupra dispneei, asupra capacității de efort și a ratelor de spitalizare. Studiile care au evaluat medicamente anxiolitice și antidepresive nu au demonstrat beneficii consistente. Sunt în curs de evaluare intervenții experimentale care urmăresc modularea impulsurilor aferente transmise de la receptorii din sistemul respirator, cum ar fi aplicare de aer rece la nivelul feței, vibrații la nivelul peretelui toracic sau administrare inhalatorie de furosemid.

EDEMUL PULMONAR

MECANISME DE ACUMULARE A FLUIDULUI

Măsura în care fluidul se acumulează în interstițiul pulmonar depinde de echilibrul presiunilor hidrostatică și oncotică cu presiunea din capilarele pulmonare și din țesutul înconjurător. Presiunea hidrostatică favorizează deplasarea fluidului din capilare în interstițiu. Presiunea oncotică, determinată de concentrația proteinelor sangvine, favorizează mișcarea fluidului către spațiul intravascular. Albumina, principala proteină din plasmă, poate fi scăzută la pacienții cu ciroză sau sindrom nefrotic. Deși hipoalbuminemia favorizează deplasarea lichidului în țesut oricare ar fi presiunea hidrostatică intracapilară, aceasta nu este de obicei suficientă singură pentru a cauza edem interstițial. La un individ sănătos, joncțiunile strânse ale endoteliului capilar sunt impermeabile pentru proteine, iar limfaticele tisulare preiau și transportă cantitățile mici de proteine care ajung în interstițiu; împreună, acești factori generează

forță oncotică ce menține fluidul în capilare. Însă perturbarea barierei endoteliale permite proteinelor să iasă din capilare și crește astfel deplasarea fluidului în țesutul pulmonar.

Edemul pulmonar cardiogen

(Vezi și Cap. 28) Anomaliile cardiace ce conduc la creșterea presiunii venoase pulmonare deplasează echilibrul forțelor care acționează între capilare și interstițiu. Presiunea hidrostatică crește și lichidul iese din capilare într-o măsură mai mare, ceea ce conduce la edem interstițial și în formele mai severe la edem alveolar. Apariția efuziunilor pleurale compromite și mai mult funcționarea sistemului respirator și contribuie la disconfortul respirator.

Primele semne de edem pulmonar sunt dispneea de efort și ortopneea. Pe radiografiile toracice se observă îngroșări peribronșice, desen vascular proeminent în zonele pulmonare superioare și linii Kerley B. Pe măsură ce edemul pulmonar se agravează, alveolele se umplu cu fluid; pe radiografiile toracice se observă zone insulare de umplere alveolară, în mod tipic cu distribuție perihilară, care apoi progresează către infiltrate alveolare difuze. Agravarea edemului respirator se asociază cu ronhusuri și wheezing.

Edemul pulmonar necardiogen

Prin definiție, presiunile hidrostatice sunt normale în edemul pulmonar necardiogen. Fluidul se acumulează din cauza leziunilor endoteliului capilarelor pulmonare, cu trecerea din vase în țesuturi a proteinelor și a altor macromolecule; pe măsură ce echilibrul forțelor oncotice se modifică între vase și țesutul pulmonar înconjurător, fluidul urmează proteinele. Acest proces se asociază cu disfuncția surfactantului care tapetează alveolele, cu creșterea forțelor de suprafață și tendința alveolelor de a se colaba la volume pulmonare mici. Din punct de vedere fiziologic, edemul pulmonar necardiogen se caracterizează prin șunt intrapulmonar cu hipoxemie și complianță pulmonară redusă. Din punct de vedere patologic, în alveole apar membrane hialine și se identifică un proces inflamator care conduce la fibroză pulmonară. Tabloul clinic variază de la dispnee ușoară până la insuficiență respiratorie. Auscultația pulmonară poate fi normală, în ciuda vizualizării de infiltrate alveolare difuze pe radiografiile toracice. CT a arătat că distribuția edemului alveolar este mai eterogenă decât s-a crezut inițial.

Clasificarea cauzelor de edem pulmonar necardiogen este util a se face în funcție de tipul acestora – directe, indirecte sau vasculare pulmonare (Tabelul 5-2). Leziunile directe sunt consecința afectării căilor respiratorii (de exemplu, aspirație) sau a traumatismelor toracice. Cele indirecte se produc ca urmare a acțiunilor unor mediatori care ajung la nivel pulmonar pe calea torentului circulator. A treia categorie include afecțiuni care pot fi consecința variațiilor acute ale presiunilor vasculare pulmonare, posibil din cauza descărcărilor autonome bruște, cum se întâmplă în edemul pulmonar neurogen sau de înaltă altitudine, sau din cauza variațiilor subite ale presiunii pleurale și a leziunilor tranzitorii ale capilarelor pulmonare, cum este cazul în edemul pulmonar de reexpansiune.

TABELUL 5-2

CAUZE FRECVENTE DE EDEM PULMONAR NECARDIOGEN
Leziuni pulmonare directe
Traumatisme toracice, contuzie pulmonară
Aspirație
Inhalare de fum
Pneumonie
Toxicitate a oxigenului
Embolie pulmonară, reperfuzie
Leziuni hematogene ale plămânului
Sepsis
Pancreatită
Traumatisme non-toracice
Reacții de leucoaglutinare
Transfuzii multiple
Administrare intravenoasă de droguri (de exemplu, heroină)
Bypass cardio-pulmonar
Leziuni pulmonare posibile + presiuni hidrostatice crescute
Edem pulmonar de altitudine înaltă
Edem pulmonar neurogen
Edem pulmonar de reexpansiune

Diferențierea edemului pulmonar cardiogen de edemul pulmonar necardiogen

Anamneza este esențială pentru evaluarea probabilității unei cauze cardiace subiacente, precum și pentru identificarea unei boli asociate cu edem pulmonar necardiogen. În cursul *examinării fizice* la un pacient cu edem pulmonar cardiogen se observă semne de presiuni intracardiace crescute (galop S_3, puls venos jugular crescut, edeme periferice) și raluri și/sau wheezing la auscultația toracelui. Prin contrast, examinarea fizică în edemul pulmonar necardiogen este dominată de semnele bolii cauzatoare; manifestările pulmonare sunt relativ minore în primele stadii. La pacienți cu edem pulmonar cardiogen, pe *radiografia toracică* se observă în mod tipic mărirea siluetei cardiace, accentuarea desenului vascular, îngroșări interstițiale și infiltrate alveolare perihilare; adeseori sunt prezente efuziuni pleurale. În edemul pulmonar necardiogen cordul are dimensiuni normale, infiltratele alveolare sunt distribuite mai uniform la nivelul câmpurilor pulmonare și efuziunile pleurale sunt rareori întâlnite. Nu în ultimul rând, *hipoxemia* din edemul pulmonar cardiogen este cauzată predominant de nepotrivirea ventilație-perfuzie și răspunde la administrare de oxigen suplimentar. Prin contrast, hipoxemia secundară edemului pulmonar necardiogen este cauzată predominant de șuntul intrapulmonar creat și persistă în ciuda administrării suplimentare de O_2 la concentrații înalte.

BIBLIOGRAFIE

AARON S.D. et al.: Overdiagnosis of asthma in obese and nonobese adults. *CMAJ* 179:1121, 2008.

ABIDOV A. et al.: Prognostic significance of dyspnea in patients referred for cardiac stress testing. *N Engl J Med* 353:1889, 2005.

BANZETT R. B. et al.: The affective dimension of laboratory dyspnea: Air hunger is more unpleasant than work/effort. *Am J Respir Crit Care Med* 177:1384, 2008.

Dyspnea mechanisms, assessment, and management: A consensus statement. *Am Rev Resp Crit Care Med* 159:321, 1999.

GILLETTE M. A., SCHWARTZSTEIN R. M.: Mechanisms of dyspnea, în *Supportive Care in Respiratory Disease*, S.H. Ahmedzai și M.F. Muer (eds). Oxford, Oxford University Press, 2005.

MAHLER D. A. et al.: Descriptors of breathlessness in cardiorespiratory diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 154:1357, 1996.

———, O'DONNELL D.E. (eds): *Dyspnea: Mechanisms, Measurement, and Management*. New York, Marcel Dekker, 2005.

SCHWARTZSTEIN R. M.: The language of dyspnea, în *Dyspnea: Mechanisms, Measurement, and Management*, D. A. Mahler and D. E. O'Donnell (eds). New York, Marcel Dekker, 2005.

———, FELLER-KOPMAN D: Shortness of breath, în *Primary Care Cardiology*, 2d ed, E. Braunwald and L. Goldman (eds). Philadelphia: W. B. Saunders, 2003.

CAPITOLUL 6

HIPOXIA ȘI CIANOZA

Eugene Braunwald

HYPOXIA

Sarcina fundamentală a sistemului cardio-respirator este asigurarea aportului de O_2 (și elemente nutritive) către celule și îndepărtarea CO_2 (și a altor produși de metabolism) de la nivelul acestora. Asigurarea corespunzătoare a acestei funcții depinde de structura intactă a sistemelor cardiovascular și respirator, de prezența unui număr adecvat de globule roșii și a unei cantități normale de hemoglobină, precum și de disponibilitatea respiratorie a unui gaz cu conținut adecvat de O_2.

EFECTE

Scăderea disponibilității celulare a O_2 conduce la inhibiția lanțului respirator și la intensificarea glicolizei anaerobe. Această trecere de la metabolismul aerob la cel anaerob – numită efect Pasteur – asigură producerea unei cantități reduse de adenozină trifosfat (ATP). În caz de hipoxie severă, când producția de ATP este inadecvată și nu acoperă necesarul energetic necesar pentru menținerea echilibrelor ionic și osmotic, depolarizarea membranei celulare conduce la influx necontrolat de Ca^{2+} și la activarea fosfolipazelor și a proteazelor dependente de Ca^{2+}. La rândul lor, aceste evenimente produc edem celular și în final necroză celulară.

Adaptările la hipoxie sunt mediate parțial de creșterea transcripției genelor care codifică diverse proteine precum enzime glicolitice (de exemplu, fosfoglicerat-kinază și fosfofructokinază) și transportori de glucoză (de exemplu, GLUT-1 și GLUT-2), dar și de factori de creștere (de exemplu, factor de creștere a endoteliului vascular – VEGF și eritropoietină) care măresc producția de eritrocite.

În cursul hipoxiei arteriolele sistemice se dilată – cel puțin parțial – datorită deschiderii canalelor de K_{ATP} din celulele musculare netede, în urma reducerii concentrației de ATP (din cauza hipoxiei). Prin contrast, în celulele musculare netede ale vaselor pulmonare, inhibiția canalelor de K^+ produce depolarizare, iar aceasta la rândul ei activează canalele de Ca^{2+} cu poartă reglată de voltaj și crește concentrația citosolică a calciului, ceea ce declanșează contracția celulelor musculare netede. Constricția arterială pulmonară indusă de hipoxie face ca sângele să șunteze zonele slab ventilate și să circule către porțiunile mai bine ventilate ale plămânilor; însă aceasta crește totodată rezistența vasculară pulmonară și postsarcina ventriculară dreaptă.

Efecte asupra sistemului nervos central

Modificările de la nivelul sistemului nervos central, în special cele care afectează centrii superiori, reprezintă consecințe deosebit de importante ale hipoxiei. Hipoxia acută produce tulburări de judecată, afectează coordonarea motorie și generează un tablou clinic similar cu cel din intoxicația alcoolică acută. Răul de altitudine înaltă se caracterizează prin cefalee secundară vasodilatației cerebrale și prin simptome gastrointestinale, amețeală, insomnie și oboseală sau somnolență. Constricția arterelor pulmonare și uneori a venelor pulmonare conduce la creșterea

permeabilității capilare și la edem pulmonar de altitudine înaltă (HAPE, *high-altitude pulmonary edema*) (Cap. 5), care agravează hipoxia și poate iniția un cerc vicios. Rareori se ajunge la edem cerebral de altitudine înaltă (HACE, *high-altitude cerebral edema*). Acesta se manifestă prin cefalee severă și edem papilar, iar în formele severe poate cauza comă. Pe măsură ce hipoxia se agravează, sunt afectați și centrii din trunchiul cerebral, iar în final se produce decesul din cauza insuficienței respiratorii.

CAUZELE HIPOXIEI

Hipoxia respiratorie

Când hipoxia apare din cauza insuficienței respiratorii, Pa_{O2} scade, iar când insuficiența respiratorie este persistentă curba disocierii oxigenului de hemoglobină ($Hb\text{-}O_2$) se deplasează către dreapta, ceea ce înseamnă că la orice nivel al P_{O2} tisulare se eliberează o cantitate mai mare de O_2. Hipoxemia arterială (adică reducerea saturației în O_2 a sângelui arterial – Sa_{O2}) și cianoza care rezultă sunt mai accentuate dacă diminuarea Pa_{O2} este cauzată de o afecțiune pulmonară decât atunci când se produce în urma scăderii concentrației oxigenului în aerul inspirat (FI_{O2}). În ultimul caz, Pa_{CO2} scade din cauza hiperventilației induse de anoxie și curba disocierii $Hb\text{-}O_2$ se deplasează către stânga, limitând scăderea Sa_{O2} la orice nivel al Pa_{O2}.

Cea mai frecventă cauză de hipoxie respiratorie este *nepotrivirea ventilație-perfuzie*, care apare din cauza perfuzării unor alveole slab ventilate. Hipoxemia respiratorie poate fi cauzată și de *hipoventilație*, când se asociază cu valori crescute ale Pa_{CO2}. Cele două forme de hipoxie respiratorie sunt de obicei corectabile prin administrare de O_2 100% timp de câteva minute. A treia cauză este șuntarea sângelui la nivel pulmonar din patul arterial către patul venos (*șunt dreapta-stânga intrapulmonar*) din cauza perfuzării unor zone pulmonare neventilate, cum se întâmplă în caz de atelectazie pulmonară sau în prezența unor conexiuni arterio-venoase pulmonare. În această situație, valoarea scăzută a Pa_{O2} se corectează doar parțial prin administrare de O_2 în concentrație 100%.

Hipoxia secundară altitudinii înalte

Dacă se urcă rapid la 3 000 m, reducerea conținutului de O_2 în aerul inspirat (FI_{O2}) conduce la scăderea P_{O2} alveolare la aproximativ 60 mmHg, situație în care apare o afecțiune numită rău de altitudine înaltă (vezi mai sus). La altitudini mai mari saturația arterială scade rapid și simptomele devin mai severe; iar dincolo de altitudinea de 5 000 m persoanele neaclimatizate nu mai pot funcționa normal.

Hipoxia secundară șuntului extrapulmonar dreapta-stânga

Din punct de vedere fiziologic, această cauză de hipoxie seamănă cu șuntul intrapulmonar dreapta-stânga, însă este cauzată de malformații cardiace congenitale, precum tetralogie Fallot, transpoziție de vase mari și sindrom Eisenmenger (Cap. 19). La fel ca în cazul șuntului pulmonar dreapta-stânga, Pa_{O2} nu poate fi normalizată prin administrare de O_2 în concentrație 100%.

Hipoxia din anemie

Reducerea concentrației sangvine de hemoglobină este însoțită de scăderea corespunzătoare a capacității sângelui de a transporta oxigenul. Deși Pa_{O2} este normală, cantitatea absolută de O_2 transportată per unitate de volum sangvin este mai mică. Pe măsură ce sângele traversează capilarele și din el este extrasă aceeași cantitate de O_2, valorile P_{O2} și a saturației în sângele venos scad mai mult decât în absența anemiei.

Intoxicația cu monoxid de carbon (CO)

Hemoglobina combinată cu CO [carboxihemoglobina (COHb)] este indisponibilă pentru transportul O_2. În plus, prezența COHb deplasează către stânga curba disocierii $Hb\text{-}O_2$, astfel încât oxigenul este eliberat doar la tensiuni mici, ceea ce contribuie la agravarea hipoxiei.

Hipoxia circulatorie

La fel ca în hipoxia din anemie, Pa_{O2} este de obicei normală, însă valorile venoase și tisulare ale P_{O2} sunt reduse din cauza perfuziei tisulare reduse și a extracției mai mari a O_2. Consecința este creșterea diferenței între concentrațiile de O_2 din sângele arterial și sângele venos mixt, numită și gradient ($a\text{-}\bar{v}$). Hipoxia circulatorie generalizată apare în insuficiența cardiacă (Cap. 17) și în majoritatea formelor de șoc.

Hipoxia specifică de organ

Hipoxia circulatorie localizată poate apărea din cauza reducerii perfuziei secundare obstrucției arteriale (de exemplu, ateroscleroză localizată la nivelul oricărui pat vascular) sau ca o consecință a vasoconstricției, de exemplu, fenomen Raynaud (Cap. 39). Hipoxia localizată poate fi și consecința obstrucției venoase, din cauza căreia apare expansiunea fluidului interstițial care produce compresiune arterială și diminuează astfel afluxul sangvin arterial. Edemul, care mărește distanța pe care O_2 trebuie să o parcurgă prin difuziune înainte de a ajunge la celule, poate de asemenea cauza hipoxie localizată. În încercarea de a menține un nivel adecvat de perfuzie la nivelul organelor vitale la pacienții cu debit cardiac redus din cauza insuficienței cardiace sau a șocului hipovolemic, vasoconstricția poate determina reducerea perfuziei membrelor și a tegumentului, cauzând hipoxie în aceste regiuni.

Creșterea necesarului de O_2

În situațiile în care consumul tisular de O_2 este crescut și perfuzia nu se mărește compensatoriu, apare hipoxie

tisulară și P_{O2} în sângele venos scade. În mod normal, tabloul clinic la pacienții cu hipoxie cauzată de intensificarea activității metabolice (de exemplu, febră sau tireotoxicoză) este foarte diferit de cel al pacienților cu alte tipuri de hipoxie; tegumentul este cald și congestionat din cauza creșterii fluxului sangvin cutanat (care disipează căldura excesivă produsă), iar cianoza este de obicei absentă.

Efortul fizic este un exemplu clasic de creștere a necesarului de O_2. În mod normal, necesarul crescut este acoperit prin intervenția mai multor mecanisme care acționează simultan: (1) creșterea debitului cardiac și a ventilației, deci a aportului tisular de O_2; (2) direcționarea preferențială a sângelui către mușchii activi, prin schimbarea rezistențelor vasculare în paturile circulatorii tisulare, în mod direct și/sau reflex; (3) creșterea extracției de O_2 din sângele disponibil și mărirea diferenței arterio-venoase de O_2; și (4) reducerea pH-ului în țesuturi și sângele capilar, ceea ce deplasează către dreapta curba Hb-O_2 și mărește rata disocierii O_2 de hemoglobină. Când capacitatea acestor mecanisme de a compensa este depășită, apare hipoxie care afectează îndeosebi mușchii în activitate.

Utilizarea inadecvată a oxigenului

Cianura și alte otrăvuri cu acțiune similară cauzează hipoxie celulară. Țesuturile devin incapabile să utilizeze O_2 și, ca urmare, sângele venos tinde să aibă o tensiune mai mare a oxigenului. Această afecțiune a fost numită *hipoxie histotoxică*.

ADAPTAREA LA HIPOXIE

O componentă importantă a răspunsului respirator la hipoxie pornește de la celulele chemosensibile speciale localizate în corpii aortici și în centrul respirator din trunchiul cerebral. Stimularea acestor celule de către hipoxie intensifică ventilația (mărind eliminarea de CO_2) și poate conduce la alcaloză respiratorie. Din cauza combinării cu acidoza metabolică secundară producției crescute de acid lactic se ajunge la scăderea nivelului seric al bicarbonatului.

Odată cu reducerea Pa_{O2} rezistența cerebrovasculară scade și fluxul sangvin cerebral crește, în încercarea de menținere a aportului cerebral de O_2. Însă când scăderea Pa_{O2} este însoțită de hiperventilație și de scăderea $PaCO_2$, rezistența cerebrovasculară crește, fluxul sangvin cerebral scade și hipoxia se agravează.

Vasodilatația sistemică difuză care apare în hipoxia generalizată determină creșterea debitului cardiac. La pacienți cu afecțiuni cardiace, acest efect poate conduce la insuficiență cardiacă congestivă. În cazul persoanelor cu cardiopatie ischemică, scăderea Pa_{O2} intensifică ischemia miocardică și agravează suplimentar disfuncția ventriculară stângă.

Unul dintre mecanismele importante de compensare pentru hipoxia cronică este reprezentat de creșterea concentrației de hemoglobină și a numărului de eritrocite în sângele circulant, adică policitemie secundară măririi producției de eritropoietină. La persoanele cu hipoxemie cronică determinată de reșederea prelungită la altitudine înaltă (> 4 200 m) apare o afecțiune numită *rău de munte cronic*. Acesta se caracterizează prin diminuarea activității centrului respirator, scăderea ventilației, eritrocitoză, cianoză, stare de slăbiciune, hipertrofie ventriculară dreaptă secundară hipertensiunii pulmonare și chiar stupor.

CIANOZA

Cianoza înseamnă colorarea albăstruie a tegumentului și a mucoaselor din cauza creșterii cantității de hemoglobină redusă (sau derivați de hemoglobină) în vasele sangvine mici din regiunile respective. De obicei are intensitate maximă la nivelul buzelor, al paturilor unghiale, al urechilor și eminențelor malare. Cianoza, mai ales dacă a apărut recent, este detectată mai frecvent de un membru al familiei decât de pacient. Aspectul cutanat florid caracteristic policitemiei vera trebuie diferențiat de cianoza adevărată discutată aici. Creșterea nivelului de carboxihemoglobină (COHb) produce colorație vișinie a pielii și nu cianoză.

Intensitatea cianozei depinde de culoarea pigmentului cutanat și de grosimea tegumentului, precum și de starea capilarelor cutanate. După cum au dovedit studiile de oximetrie, detectarea clinică a prezenței cianozei și a intensității acesteia este dificilă. Uneori, cianoza centrală poate fi detectată ușor când Sa_{O2} scade la 85%; în alte situații, mai ales la persoane cu piele de culoare închisă, cianoza nu se detectează decât după scăderea Sa_{O2} la 75%. În această din urmă situație, examinarea mucoasei orale și a conjunctivelor este mai utilă decât examinarea tegumentului pentru detectarea cianozei.

Creșterea cantității de hemoglobină redusă în vasele muco-cutanate (care produce cianoză) poate fi cauzată de mărirea cantității locale de sânge venos secundară dilatării venulelor și a terminațiilor venoase ale capilarelor sau de reducerea Sa_{O2} a sângelui capilar. În general, cianoza devine evidentă când concentrația hemoglobinei reduse în sângele capilar depășește 40 g/L (4 g/dl).

La producerea cianozei contează cantitatea *absolută* (și nu *relativă*) de hemoglobină redusă. Astfel, la un pacient cu anemie severă, cantitatea *relativă* de hemoglobină redusă în sângele venos poate fi foarte mare (dacă se ține cont de cantitatea totală de hemoglobină sangvină). Însă deoarece concentrația acesteia din urmă este foarte mică, cantitatea absolută de hemoglobină redusă este de asemenea mică și, prin urmare, pacienții cu anemie severă pot să nu prezinte cianoză chiar dacă au desaturare arterială marcantă. În mod invers, cu cât cantitatea totală de hemoglobină este mai mare, cu atât mai puternică este tendința de a dezvolta cianoză; astfel, pacienții cu policitemie accentuată sunt în general cianotici la valori mai mari ale Sa_{O2}, comparativ cu pacienții al căror hematocrit este normal. În mod similar, congestia locală pasivă – care produce creșterea cantității totale de hemoglobină redusă în vasele dintr-o

regiune dată – poate cauza cianoză. Cianoza apare și când în sânge se găsește hemoglobină nefuncțională (de exemplu, methemoglobină, sulfhemoglobină).

Cianoza poate fi de tip central sau de tip periferic. În cianoza de tip central, Sa_{O2} scade sau este prezent un derivat anormal de hemoglobină, iar modificările de culoare afectează atât mucoasele, cât și tegumentul. Cianoza periferică este secundară încetinirii fluxului sangvin sau extragerii anormal de accentuate a O_2 din sângele arterial cu saturație normală. Apare ca urmare a vasoconstricției și diminuării fluxului sangvin periferic, cum se întâmplă în caz de expunere la frig, stări de șoc, insuficiență cardiacă congestivă și boală vasculară periferică. Adeseori, în aceste situații mucoasele orală și sublinguală nu sunt afectate. Diferențierea între cianoza centrală și cea periferică nu este simplă, iar în afecțiuni precum șocul cardiogen asociat cu edem pulmonar ambele forme pot coexista.

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

Cianoza centrală

(**Tabelul 6-1**) Scăderea Sa_{O2} este consecința reducerii puternice a PaO_2. Această reducere poate fi cauzată de diminuarea FI_{O2} fără hiperventilație alveolară compensatorie suficientă pentru menținerea PO_2 alveolare. Cianoza apare de obicei în cursul ascensiunilor la altitudinea de 4 000 m.

Disfuncția pulmonară severă, prin perfuzia unor arii pulmonare slab ventilate sau neventilate, sau din cauza hipoventilației alveolare, reprezintă o cauză frecventă de cianoză centrală. Această stare se poate instala acut (de exemplu, pneumonie severă, edem pulmonar) sau cronic (în cazul afecțiunilor pulmonare cronice, cum este emfizemul). În ultimul caz policitemia secundară este în general prezentă și pacienții pot avea degete hipocratice. O altă cauză de reducere a Sa_{O2} este *șuntarea sângelui venos sistemic în circulația arterială*. Cianoza produsă prin acest mecanism este asociată cu anumite forme de boală cardiacă congenitală (vezi mai sus și Cap. 19).

Fistulele arterio-venoase pulmonare pot fi congenitale sau dobândite, solitare sau multiple, microscopice sau masive. Severitatea cianozei cauzate de aceste fistule depinde de dimensiunile și numărul acestora. Apar relativ frecvent la pacienți cu telangiectazie hemoragică ereditară. Scăderea Sa_{O2} și cianoza mai pot apărea și la unii pacienți cu ciroză, probabil din cauza fistulelor arterio-venoase pulmonare sau a anastomozelor între vena portă și vena pulmonară.

La pacienți cu șunturi dreapta-stânga cardiace sau pulmonare, prezența și severitatea cianozei depind de dimensiunile șuntului în raport cu fluxul sangvin sistemic, precum și de saturația în $Hb\text{-}O_2$ a sângelui venos. Odată cu creșterea extracției sangvine de O_2 la nivelul mușchilor în activitate, sângele care revine la inima dreaptă este mai nesaturat decât în repaus și șuntarea acestui sânge accentuează cianoza. Policitemia secundară apare frecvent la pacienți cu desaturație în O_2 și contribuie la întreținerea cianozei.

TABELUL 6-1

CAUZELE CIANOZEI

Cianoză centrală

Scăderea saturației arteriale în oxigen
- Reducerea presiunii atmosferice – altitudine înaltă
- Disfuncție pulmonară
  - Hipoventilație alveolară
  - Dezechilibru ventilație perfuzie (perfuzia unor alveole hipoventilate)
  - Afectarea difuziunii oxigenului
- Șunturi anatomice
  - Anumite tipuri de boli congenitale cardiace
  - Fistule arterio-venoase pulmonare
  - Multiple șunturi intrapulmonare mici
- Hemoglobină cu afinitate scăzută pentru oxigen

Anomalii ale hemoglobinei
- Methemoglobinemie – ereditară, dobândită
- Sulfhemoglobinemie – dobândită
- Carboxihemoglobinemie – nu produce cianoză adevărată

CIANOZĂ PERIFERICĂ

Scădere a debitului cardiac
Expunere la frig
Redistribuire a fluxului sangvin de la extremități
Obstrucție arterială
Obstrucție venoasă

Cianoza poate fi cauzată de cantități mici de methemoglobină circulantă și chiar de cantități și mai mici de sulfhemoglobină. Deși reprezintă cauze rare de cianoză, acești derivați anormali de oxihemoglobină ar trebui căutați prin spectroscopie când cianoza nu este explicată imediat de o disfuncție a sistemului circulator sau respirator. În general, pacienții cu aceste afecțiuni nu au degete hipocratice.

Cianoza periferică

Vasoconstricția normală indusă de expunere la aer sau apă rece reprezintă probabil cea mai frecventă cauză de cianoză periferică. Când debitul cardiac scade, apare vasoconstricție cutanată ca mecanism compensatoriu ce deviază sângele de la tegument către organe vitale precum sistemul nervos central și cordul, astfel încât se produce cianoză a extremităților în ciuda saturației normale a sângelui arterial.

Obstrucția arterială la nivelul unei extremități – cum se întâmplă în caz de embolie, constricție arteriolară sau vasospasm indus de frig (fenomen Raynaud, Cap. 39) – se manifestă în general prin paloare și scăderea temperaturii locale iar uneori prin cianoză. Obstrucția venoasă (de exemplu tromboflebită) dilată plexurile venoase subpapilare și astfel intensifică cianoza.

Abordarea pacientului:
CIANOZĂ

Anumite caracteristici sunt importante pentru a stabili cauza cianozei:

1. Se recomandă evaluarea momentului apariției cianozei. Cianoza prezentă încă de la naștere sau din copilărie are de obicei la bază o boală cardiacă congenitală.
2. Trebuie realizată diferențierea între cianoza centrală și cianoza periferică. Semnele de afectare respiratorie sau cardiovasculară sunt de ajutor. Masajul sau încălzirea ușoară a unei extremități cianotice mărește fluxul sangvin periferic și combate cianoza periferică, însă nu și cianoza centrală.
3. Prezența sau absența degetelor hipocratice (vezi mai jos) ar trebui evaluată. Asocierea între cianoză și degete hipocratice este frecventă la pacienții cu boală cardiacă congenitală și șunt dreapta-stânga, fiind observată ocazional și la pacienți cu boli pulmonare precum abces pulmonar sau fistule arterio-venoase. Prin contrast, cianoza periferică sau cianoza centrală instalată acut nu se asociază cu degete hipocratice.
4. Trebuie determinate Pa_{O2} și Sa_{O2}, iar la pacienții în cazul cărora mecanismul de producere este neclar se recomandă examinarea spectroscopică a sângelui pentru a identifica tipuri anormale de hemoglobină (aspect critic în diagnosticul diferențial al cianozei).

DEGETELE HIPOCRATICE

Hipertrofia selectivă a segmentelor distale ale degetelor de la mâini și de la picioare, produsă din cauza proliferării țesutului conjunctiv – în special pe suprafața dorsală – este desemnată prin termenul *degete hipocratice*; se asociază și cu accentuarea structurii spongioase a bazelor unghiale. Degetele hipocratice reprezintă o modificare ereditară, idiopatică sau dobândită și se asociază cu diverse boli precum boală cardiacă congenitală care produce cianoză (vezi mai sus), endocardită infecțioasă și diverse afecțiuni pulmonare (de exemplu, cancer pulmonar primar, metastaze pulmonare, bronșectazii, abces pulmonar, fibroză chistică și mezoteliom), precum și cu unele boli gastrointestinale (de exemplu, boală intestinală inflamatorie și ciroză hepatică). Uneori este ocupațională (de exemplu, la persoane care lucrează cu ciocanul pneumatic).

Degetele hipocratice la pacienții cu cancer pulmonar, metastaze pulmonare, mezoteliom, bronșectazii sau ciroză hepatică se pot asocia cu *osteoartropatie hipertrofică.* Această afecțiune se caracterizează prin faptul că formarea de țesut osos nou în diafizele distale ale oaselor lungi ale extremităților cauzează durere și modificări de tip artritic simetrice la nivelul umerilor, al genunchilor, gleznelor, articulațiilor mâinilor și al coatelor. Diagnosticul de osteoartropatie hipertrofică poate fi confirmat prin radiografie osoasă. Deși mecanismul de apariție a degetelor hipocratice este neclar, cauza pare a fi o substanță care produce dilatația vaselor de la vârfurile degetelor.

BIBLIOGRAFIE

BANSAL S. et al.: Sodium retention in heart failure and cirrhosis. Potential role of natriuretic doses of mineralocorticoid antagonist, *Circ Hear Fail,* 2:370, 2009.

FAWCETT R.S. et al.: Nail abnormalities: Clues to systemic disease. *Am Fam Physician,* 69:1417, 2004.

GIORDANO F.J.: Oxygen, oxidative stress, hypoxia, and heart failure. *J Clin Invest,* 115:500, 2005.

GRIFFEY RT et al.: Cyanosis. *J Emerg Med,* 18:369, 2000.

HACKETT P. H., ROACH R. C.: Current concepts: High altitude illness. *N Engl J Med,* 345:107, 2001.

LEVY M.M.: Pathophysiology of oxygen delivery in respiratory failure. *Chest 128.*(Suppl 2):547S, 2005.

MCCULLOUGH J.C.: Renal disorders and heart disease, in *Braunwald's Heart Disease*, 8th ed, P. Libby et al (eds). Philadelphia, Saunders Elsevier, 2008.

MICHIELS C.: Physiological and pathological responses to hypoxia. *Am J Pathol*, 164:1875, 2004.

SCHRIER R. W.: Decreased effective blood volume in edematous disorders: What does this mean? *J Am Soc Nephrol,* 18:2028, 2007.

SEMENZA G. L.: Involvement of oxygen-sensing pathways in physiological and pathological erythropoiesis. Blood, e-published, 2009.

SKORECKI K. L. et al.: *Extracellular fluid and edema formation*, in Brenner and Rector's The Kidney, 8th ed, Philadelphia, Elsevier, 2008

SPICKNALL K.E., ZIRWAS M.J.: English JC 3rd. Clubbing: an update on diagnosis, differential diagnosis, pathophysiology, and clinical relevance. *J Am Acad Dermatol*, 52:1020, 2005.

TSAI BM et al: Hypoxic pulmonary vasoconstriction in cardiothoracic surgery: Basic mechanisms to potential therapies. *Ann Thorac Surg*, 78:360, 2004.

CAPITOLUL 7

EDEMUL

Eugene Braunwald ■ Joseph Loscalzo

Edemul este definit ca o creștere a volumului de lichid interstițial, care poate ajunge la câțiva litri înainte de a deveni evidentă clinic. Prin urmare, manifestările clasice ale edemului sunt precedate în general de o creștere ponderală de câteva kilograme, iar la un pacient cu edem diureza indusă produce eliminarea unei cantități similare înainte ca acesta să ajungă la greutatea „uscată“. *Anasarcă* este un termen care desemnează edemul masiv generalizat. *Ascita* și *hidrotoraxul* indică acumulare de fluid în exces în cavitatea peritoneală și respectiv pleurală, fiind considerate forme speciale de edem.

În funcție de cauză și mecanism, edemul poate fi localizat sau cu distribuție generalizată; forma generalizată se recunoaște pe baza aspectului „pufos“ al feței (evident îndeosebi în regiunile periorbitale) și a persistenței denivelării cutanate produse prin aplicare locală de presiune (cunoscută sub denumirea de „godeu“). În formele mai subtile, edemul este detectat observând că marginea stetoscopului produce o subdenivelare a tegumentului după desprinderea acesteia de piele, care persistă câteva minute. Edemul poate fi prezent și când un pacient observă că verigheta vine mai strâns pe deget decât în mod normal sau când constată că se încalță mai greu (îndeosebi seara).

PATOGENEZĂ

Aproximativ o treime din volumul lichidian total al organismului se află în spațiul extracelular. Aproximativ 75% din spațiul extracelular este reprezentat de lichidul interstițial, restul fiind plasmă.

Forțele Starling

Forțele care controlează distribuția lichidului între cele două componente ale compartimentului extracelular sunt adeseori numite *forțe Starling*. Presiunea hidrostatică din sistemul vascular și presiunea coloid oncotică din fluidul interstițial tind să deplaseze lichidul din spațiul vascular către spațiul extravascular. Pe de altă parte, presiunea coloid oncotică generată de proteinele plasmatice și presiunea hidrostatică a lichidului interstițial (numită și *tensiune tisulară*) deplasează lichidul către compartimentul vascular.

Ca urmare a acțiunii acestor forțe se produce deplasarea apei și a solviților difuzibili din spațiul vascular aflat la capătul arteriolar al capilarelor. Fluidul revine din interstițiu în sistemul vascular la capătul venos al capilarelor, precum și prin vasele limfatice. Dacă aceste canale nu sunt obstruate, fluxul limfatic crește proporțional cu deplasările nete ale lichidului din compartimentul vascular către interstițiu. Fluxurile sunt de obicei echilibrate, astfel încât între volumul compartimentului intravascular și volumul compartimentului interstițial există un echilibru, chiar dacă între ele au loc schimburi extensive. Însă dacă gradientul de presiune hidrostatică sau presiune oncotică se modifică semnificativ, deplasările lichidiene între cele două componente ale spațiului extracelular cresc și mai mult. Prin urmare, apariția edemului depinde de una sau mai multe modificări ale forțelor Starling, care produc creșterea fluxului de fluid din sistemul vascular spre interstițiu sau spre o cavitate a corpului.

Edemul cauzat de mărirea presiunii capilare poate fi consecința creșterii presiunii venoase din cauza unei obstrucți

a drenajului venos și/sau limfatic. Augmentarea presiunii capilare poate fi generalizată, cum se întâmplă în caz de insuficiență cardiacă congestivă (vezi mai jos). Între forțele Starling apare un dezechilibru și când presiunea coloid oncotică a plasmei scade din cauza oricărui factor care produce hipoalbuminemie – cum ar fi malnutriție severă, afecțiuni hepatice, pierderi de proteine în urină sau în tractul gastrointestinal sau stări catabolice severe. Edemul poate fi localizat doar la o extremitate dacă presiunea venoasă este crescută local din cauza tromboflebitei unilaterale (vezi mai jos).

Leziunile capilare

Edemul poate apărea și ca urmare a leziunilor endoteliului capilar, care cresc permeabilitatea acestuia și permit transferul de proteine către compartimentul interstițial. Leziunile peretelui capilar pot fi cauzate de medicamente, virusuri, bacterii, agresiuni termice sau traumatisme mecanice. Mărirea permeabilității capilare poate fi inclusiv consecința unei reacții de hipersensibilitate și apare în mod caracteristic în caz de leziuni imune. Se presupune că afectarea endoteliului capilar este responsabilă pentru edemul inflamator, care de obicei nu produce godeu, este localizat și se însoțește de alte semne ale inflamației – eritem, creșterea temperaturii locale și sensibilitate regională.

Reducerea volumului arterial efectiv

În multe forme de edem, volumul arterial efectiv – un parametru care indică nivelul de umplere al arborelui arterial – este redus. Această situație poate fi cauzată de diminuarea debitului cardiac și/sau a rezistenței vasculare sistemice. Ca urmare, se activează o serie de răspunsuri fiziologice care urmăresc refacerea volumului arterial efectiv. Un element cheie al acestor răspunsuri este retenția salină (însoțită și de retenție hidrică), care conduce în final la apariția edemului.

Factorii renali și sistemul renină-angiotensină-aldosteron (RAA)

În ultimă instanță, retenția renală de Na^+ este esențială pentru apariția edemului generalizat. Diminuarea fluxului sangvin renal, caracteristică stărilor de scădere a volumului sangvin arterial efectiv, este transformată de celulele juxtaglomerulare renale (celule mioepiteliale specializate care înconjoară arteriola aferentă) într-un semnal pentru creșterea eliberării de renină. Renina este o enzimă cu masă moleculară de aproximativ 40 000 Da; aceasta acționează asupra substratului ei – angiotensinogen (o α_2-globulină sintetizată de ficat) – și generează o decapeptidă numită angiotensină I (AI), care este ulterior scindată într-o octapeptidă numită angiotensină II (AII). AII are efect vasoconstrictor generalizat; acționează îndeosebi la nivelul arteriolelor eferente. Constricția arteriolară eferentă scade presiunea hidrostatică în capilarele peritubulare, în timp ce mărirea fracțiunii de filtrare crește presiunea coloid osmotică în aceste vase și amplifică astfel reabsorbția de sare și apă din tubul proximal și din brațul ascendent al ansei Henle.

Sistemul RAA este recunoscut de mult timp ca un sistem hormonal, însă acționează și local. AII sintetizată intrarenal contribuie la constricția arteriolelor eferente glomerulare și acest „feedback tubulo-glomerular“ cauzează retenție de sare și apă. Efectele renale ale AII sunt mediate de activarea receptorilor de tip 1 pentru AII, care pot fi blocați de antagoniști specifici [blocante ale receptorilor pentru angiotensină, (ARB, *angiotensin receptor blockers*)].

Mecanismele responsabile pentru creșterea eliberării de renină când fluxul sangvin renal este redus includ: (1) un răspuns baroreceptor în cadrul căruia perfuzia renală scăzută conduce la umplere incompletă a arteriolelor renale, cu scăderea gradului de elongare a celulelor juxtaglomerulare – un semnal care mărește sinteza și/sau eliberarea reninei; (2) diminuarea filtrării glomerulare, care scade cantitatea de NaCl ce ajunge la tubulii renali distali și deci la macula densa – compusă din celule cu rol de chemoreceptori ce stimulează celulele juxtaglomerulare din vecinătate să secrete renină; și (3) activarea receptorilor β-adrenergici din celulele juxtaglomerulare de către sistemul nervos simpatic și de catecolaminele circulante – ceea ce stimulează de asemenea eliberarea de renină. Aceste trei mecanisme acționează în general împreună pentru a crește retenția de Na^+ și contribuie astfel la apariția edemului.

AII care pătrunde în circulația sistemică stimulează producția de aldosteron la nivelul zonei glomerulare a corticosuprarenalei. La rândul său, aldosteronul amplifică reabsorbția de Na^+ (și excreția de K^+) la nivelul tubilor colectori. La pacienții cu insuficiență cardiacă, secreția de aldosteron este crescută și timpul de înjumătățire al aldosteronului este prelungit, ceea ce mărește puternic concentrația acestui hormon. Scăderea fluxului sangvin hepatic – mai ales în timpul efortului – este responsabilă pentru reducerea catabolismului hepatic al aldosteronului. Activarea sistemului RAA este mai pronunțată în faza inițială a episoadelor acute de insuficiență cardiacă severă și mai puțin intensă la pacienții cu insuficiență cardiacă compensată cronică, stabilă.

În insuficiență cardiacă și alte stări patologice asociate cu edem sunt secretate cantități mari de aldosteron, iar blocarea acțiunii aldosteronului de către spironolactonă (un antagonist al receptorilor de aldosteron) sau amilorid (un blocant al canalelor epiteliale de Na^+) induce frecvent diureză moderată la pacienții cu edeme. Însă mărirea persistentă, dar izolată a nivelului de aldosteron (sau a altor mineralocorticoizi) nu conduce întotdeauna la formare de edem, după cum s-a constatat în majoritatea cazurilor de hiperaldosteronism primar. În plus, deși indivizii normali rețin într-o oarecare măsură NaCl și apă când primesc mineralocorticoizi cu potență mare (de exemplu, deoxicorticosteron acetat sau fludrocortizon), această acumulare este autolimitată în ciuda expunerii continue la acțiunea

hormonilor steroizi – un fenomen numit *scăpare de efectul mineralocorticoizilor*. Absența acumulărilor masive de fluid extracelular la indivizii normali care primesc doze mari de mineralocorticoizi este probabil consecința creșterii filtrării glomerulare (natriureză de presiune) și a acțiunii substanțelor natriuretice (vezi mai jos). Secreția continuă de aldosteron are însă importanță mai mare în acumularea lichidului la pacienți cu stări edematoase, deoarece pacienții cu edem secundar insuficienței cardiace, sindromului nefrotic sau cirozei hepatice nu au capacitatea de a corecta deficitul volumului sangvin arterial efectiv. Prin urmare, la acești pacienți nu apare natriureză de presiune.

Arginin-vasopresina (AVP)

Secreția de AVP apare ca răspuns la creșterea concentrației osmolare intracelulare și la stimularea receptorilor V_2. AVP mărește reabsorbția apei libere din tubii contorți distali și ductele colectoare, crescând astfel volumul lichidian total. Concentrația AVP circulantă este ridicată la mulți pacienți cu insuficiență cardiacă, din cauza unui stimul non-osmotic asociat cu scăderea volumului arterial efectiv. La astfel de pacienți nivelul de AVP nu scade când osmolalitatea este redusă (cum se întâmplă în mod normal), ceea ce contribuie la apariția edemelor și a hiponatremiei.

Endotelina

Această peptidă vasoconstrictoare cu potență mare este eliberată din celulele endoteliale; concentrația ei crește în insuficiența cardiacă și contribuie la vasoconstricția renală, retenția de Na^+ și edemele din insuficiența cardiacă.

Peptidele natriuretice

Distensia atrială și/sau încărcarea cu Na^+ determină eliberare în circulație a peptidei natriuretice atriale (PNA); în granule secretorii din miocitele atriale este stocat un precursor cu greutate moleculară mare al PNA. Eliberarea de PNA induce (1) excreție de sodiu și apă prin mărirea ratei de filtrare glomerulară, inhibiția reabsorbției de sodiu din tubul contort proximal și inhibiția eliberării de renină și aldosteron; și (2) dilatație arteriolară și venoasă prin antagonizarea acțiunilor vasoconstrictorii ale AII, AVP și stimulării simpatice. Prin urmare, PNA contracarează modificările întâlnite în stările hipervolemice – retenția de Na^+ și creșterea presiunii arteriale.

Peptida natriuretică cerebrală (PNC) – o substanță strâns înrudită cu PNA – este stocată predominant în miocardul ventricular și eliberată când presiunea diastolică ventriculară crește. Acțiunile sale sunt similare cu cele ale PNA. Nivelurile circulante ale PNA și PNB sunt mărite la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă și ciroză cu ascită, însă în mod evident acest aspect nu este suficient pentru a preveni formarea edemelor. În plus, în stările edematoase există rezistență anormală la acțiunile peptidelor natriuretice.

CAUZE CLINICE ALE EDEMULUI

Obstrucția drenajului venos (și limfatic) al unui membru

În această situație presiunea hidrostatică în patul capilar aflat în amonte (proximal) de locul obstrucției crește, astfel încât un volum anormal de fluid este transferat din spațiul vascular în spațiul interstițial. Deoarece calea alternativă de drenaj (canalele limfatice) poate fi de asemenea blocată sau cu capacitatea funcțională atinsă, volumul de lichid interstițial crește și lichidul se acumulează la nivelul extremității afectate. Tensiunea tisulară se mărește local până când contracarează efectul modificărilor primare ale forțelor Starling; la acest moment acumularea de lichid încetează. Efectul net constă în mărirea locală a volumului de lichid interstițial, cu apariția edemului regional. Transferul fluidului se realizează pe seama volumului sangvin total, astfel încât conduce la reducerea volumului arterial efectiv și la retenție de NaCl și H_2O până când deficitul de volum plasmatic este corectat. Această secvență de evenimente apare în ascită și hidrotorax, situații patologice în care fluidul se acumulează în cavitățile respective și apare diminuarea volumului intravascular, fapt care determină retenție hidrosalină secundară.

Insuficiența cardiacă congestivă

(Vezi și Cap. 17) În această boală, afectarea evacuării sistolice ventriculare și/sau perturbarea relaxării ventriculare determină acumularea sângelui în circulația venoasă și scăderea consecutivă a volumului arterial efectiv, ceea ce declanșează secvența de evenimente prezentată mai sus (**Fig. 7-1**). În formele ușoare de insuficiență cardiacă, mărirea ușoară a volumului sangvin total compensează scăderea volumului arterial și stabilește o nouă stare de echilibru. Conform legii Starling, creșterea volumului telediastolic ventricular determină contracția mai puternică a miocardului și astfel normalizarea debitului cardiac. Însă în formele mai severe de afectare cardiacă retenția lichidiană continuă și tot mai mult sânge se acumulează în circulația venoasă. Din cauza diminuării debitului cardiac, atenuarea inhibiției baroreflexe a centrului vasomotor activează nervii vasoconstrictori renali și sistemul RAA, cu retenție de Na^+ și H_2O.

Atât evacuarea ventriculară incompletă (insuficiență cardiacă sistolică), cât și relaxarea ventriculară inadecvată (insuficiență cardiacă diastolică) determină mărirea presiunii diastolice ventriculare. Dacă afectarea cardiacă implică predominant ventriculul drept, presiunile în sistemul venos și la nivel capilar cresc, cu augmentarea transferului lichidian spre spațiul interstițial și mărirea probabilității de apariție a edemelor periferice. Presiunea venoasă crescută este transmisă către ductul toracic, cu reducerea consecutivă a drenajului limfatic și accentuarea edemelor.

Dacă afectarea funcțională cardiacă (evacuare ventriculară incompletă și/sau relaxare inadecvată) afectează predominant ventriculul stâng, presiunea venoasă pulmonară și presiunea capilară pulmonară cresc. Ca urmare, presiune

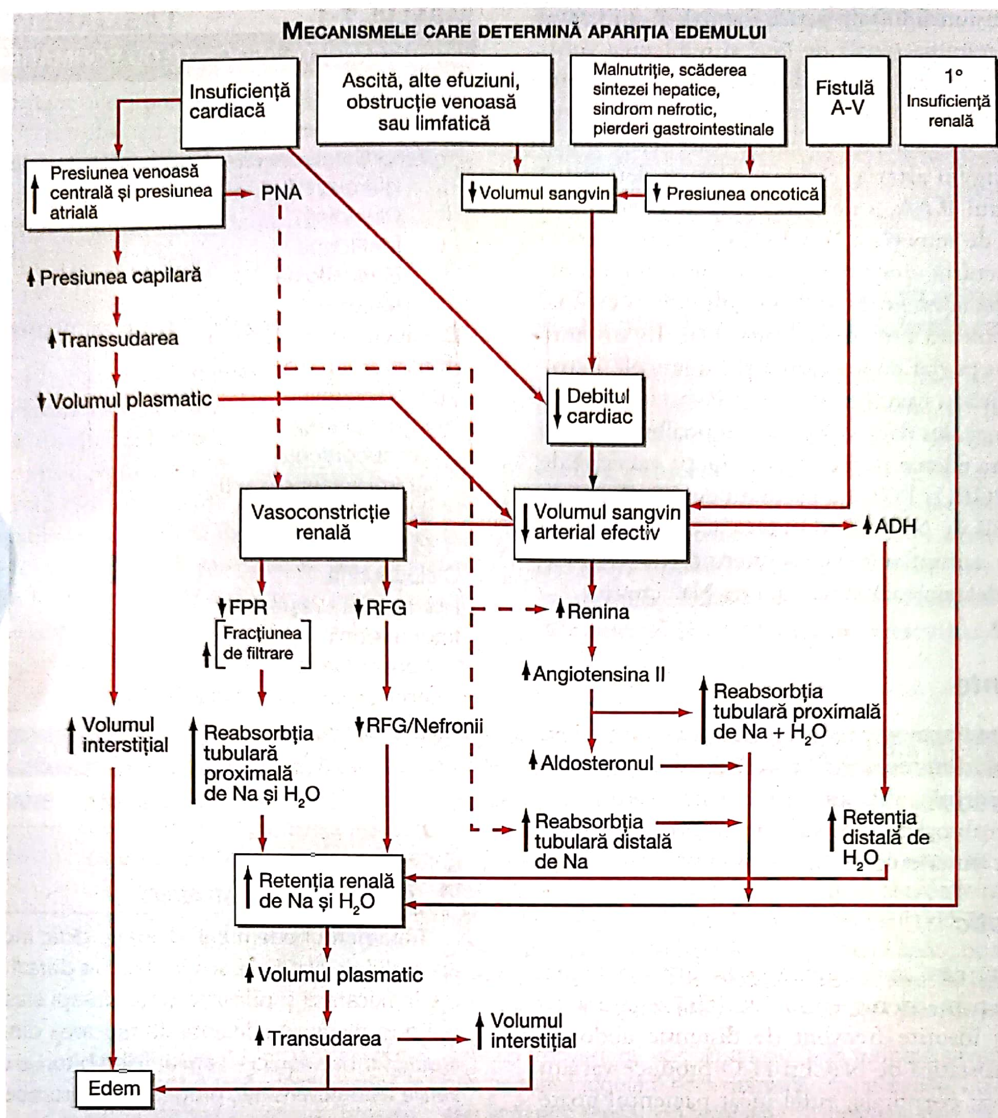


FIGURA 7-1

Secvența evenimentelor care conduc la retenție de sare și apă și la apariția edemului. PNA, peptidă natriuretică atrială; FPR, flux plasmatic renal; RFG, rata filtrării glomerulare; ADH, hormon antidiuretic. Influențele inhibitorii sunt prezentate prin linii întrerupte.

arterială pulmonară se mărește, ceea ce interferează cu golirea ventriculului drept și conduce la creșterea presiunii diastolice ventriculare drepte și a presiunilor venoase centrală și sistemică, mărind astfel probabilitatea de apariție a edemelor periferice. Mărirea presiunii capilare pulmonare poate cauza edem pulmonar, care interferează cu hematoza. Hipoxemia rezultată agravează și mai mult disfuncția cardiacă, uneori instalându-se un cerc vicios.

Sindromul nefrotic și alte stări clinice asociate cu hipoalbuminemie

Principala modificare în această boală este diminuarea presiunii coloid oncotice din cauza pierderii urinare a unei cantități mari de proteine. În caz de hipoalbuminemie și scădere consecutivă a presiunii coloid osmotice, NaCl și H_2O nu pot fi reținute în compartimentul vascular, iar volumele arterial total și arterial eficace scad. Acest proces inițiază secvența de evenimente prezentată mai sus (de exemplu, activarea sistemului RAA), care conduce la formarea edemului. Disfuncția renală contribuie la agravarea edemului. O secvență similară de evenimente apare și în alte afecțiuni care produc hipoalbuminemie *severă*, cum ar fi (1) deficit nutrițional avansat, (2) boli hepatice cronice severe (vezi mai jos) și (3) enteropatie cu pierdere de proteine.

Ciroza

Această afecțiune este caracterizată prin blocarea efluxului venos hepatic, ceea ce conduce la expansiunea volumului sangvin splanhnic și mărește rata de formare hepatică

a limfei. Hipertensiunea intrahepatică reprezintă un stimul puternic pentru retenția renală de Na^+ și reducerea volumului arterial efectiv. Aceste modificări sunt complicate frecvent de hipoalbuminemie (secundară diminuării sintezei hepatice) și de vasodilatație sistemică (care scade și mai mult volumul sangvin arterial efectiv), ceea ce determină activarea sistemului RAA, a nervilor simpatici renali și a altor mecanisme de retenție a NaCl și H_2O. Concentrația aldosteronului circulant crește din cauza incapacității ficatului de a metaboliza acest hormon. Inițial, fluidul interstițial în exces se acumulează preferențial proximal (în amonte) de sistemul venos portal congestionat și limfaticele hepatice obstruate, adică în cavitatea peritoneală (ascită). În stadiile avansate – mai ales dacă se asociază hipoalbuminemie severă – pot apărea edeme periferice. Producția excesivă de prostaglandine (PGE_2 și PGI_2) la pacienții cu ciroză atenuează retenția renală de Na^+. Când sinteza acestor substanțe este inhibată de antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), funcția renală se deteriorează și retenția de Na^+ crește.

Edemul indus de medicamente

Numeroase medicamente larg folosite pot cauza edem (**Tabelul 7-1**). Mecanismele includ vasoconstricție renală (AINS și ciclosporină), dilatație arteriolară (vasodilatatoare), creșterea reabsorbției de Na^+ (hormoni steroidieni) și leziuni capilare (interleukină 2).

Edemul idiopatic

Acest sindrom, care apare aproape exclusiv la femei, se caracterizează prin edeme episodice (fără legătură cu ciclul menstrual) însoțite frecvent de distensie abdominală. Retenția ortostatică de NaCl și H_2O produce variații diurne ale greutății corporale, astfel încât pacientul poate avea cu câteva kilograme mai mult după menținerea poziției de ortostatism timp de câteva ore. Astfel de variații ponderale diurne ample sugerează creșterea permeabilității capilare, a cărei severitate variază și este agravată de temperaturile crescute. Există unele dovezi care indică o reducere a volumului plasmatic în această situație, determinată de activarea secundară a sistemului RAA și de perturbarea supresiunii eliberării de AVP.

Edemul idiopatic trebuie diferențiat de edemul ciclic sau premenstrual, în care retenția de NaCl și H_2O este secundară stimulării estrogenice excesive. Există și situații în care edemul pare a fi indus de diuretice. S-a postulat că la acești pacienți administrarea cronică de diuretice produce scăderea ușoară a volumului sangvin, care determină hiperreninemie cronică și hiperplazie juxtaglomerulară. Mecanismele de retenție salină par a supracompensa pentru efectele directe ale diureticelor. Oprirea bruscă a administrării de diuretice lasă nebalansate mecanismele care rețin Na^+, astfel încât apar retenție lichidiană și edem. În aceste situații au fost raportate scăderea activității dopaminergice și reducerea excreției urinare de kalikreină și kinină, modificări care ar putea avea importanță în patogeneză.

TABELUL 7-1

MEDICAMENTE ASOCIATE CU FORMAREA EDEMELOR
Antiinflamatoare nesteroidiene
Agenți antihipertensivi
Vasodilatatoare directe arteriale/arteriolare
Hidralazină
Clonidină
Metildopa
Guanetidină
Minoxidil
Blocante ale canalelor de calciu
Antagoniști α-adrenergici
Tiazolidindione
Hormoni steroizi
Glucocorticoizi
Steroizi anabolizanți
Estrogeni
Progestine
Ciclosporină
Hormon de creștere
Imunoterapii
Interleukină 2
Anticorpul monoclonal OKT3

Sursă: după Chertow.

℞ Tratament: EDEMUL IDIOPATIC

Tratamentul edemului idiopatic ciclic include reducerea aportului de NaCl, repaus în decubit dorsal timp de câteva ore în fiecare zi și purtarea unor ciorapi elastici (care ar trebui puși dimineața, înainte de ridicarea din pat). Mai mulți agenți farmacologici – cum ar fi inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, progesteron, bromocriptină (agonist al receptorilor dopaminergici) și dextroamfetamină (o amină simpatomimetică) – au fost raportați ca eficace pentru pacienții care nu răspund la măsuri mai simple. Diureticele sunt utile la început, însă își pierd eficacitatea în urma administrării continue; prin urmare, ar trebui folosite doar rareori sau chiar deloc. În mod paradoxal, oprirea administrării de diuretice este urmată de diureză la pacienții cu edeme induse de diuretice (vezi mai sus).

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

EDEMUL LOCALIZAT

(Vezi și Cap. 39) Edemul cauzat de un proces inflamato[r] sau de hipersensibilitate este de obicei ușor de identifica[t]. Edemul localizat secundar unei obstrucții venoase sau lim[fatice] poate fi cauzat de tromboflebită, limfangită cronic[ă], limfadenectomie regională, filarioză etc. Limfedemul est[e] deosebit de greu de tratat, deoarece limitarea fluxului limfa[tic] conduce la creșterea concentrației de proteine în lichidu[l] interstițial, o circumstanță care agravează retenția de fluid.

EDEMUL GENERALIZAT

Diferențele între principalele trei cauze de edem generalizat sunt prezentate mai jos (Tabelul 7-2).

Majoritatea pacienților cu edem generalizat au forme avansate de afecțiuni cardiace, renale, hepatice sau nutriționale. În consecință, diagnosticul diferențial al edemului generalizat ar trebui orientat către identificarea sau excluderea acestor boli.

Edemul din insuficiența cardiacă

(Vezi și Cap. 17) Prezența unei boli cardiace – manifestate prin hipertrofie cardiacă și ritm de galop – împreună cu semne de insuficiență cardiacă – precum dispnee, raluri bazale, distensie venoasă și hepatomegalie – arată de obicei că edemul este consecința insuficienței cardiace. Anumite investigații neinvazive (de exemplu, ecocardiografie) sunt utile pentru stabilirea diagnosticului de boală cardiacă. Edemul din insuficiența cardiacă este localizat în mod tipic în porțiunile declive ale corpului.

Edemul din sindromul nefrotic

Pacienții prezintă proteinurie marcantă (> 3,5 g/dl), hipoalbuminemie (< 35 g/l) și uneori hipercolesterolemie. Acest sindrom poate apărea în evoluția multor afecțiuni renale precum glomerulonefrită, glomeruloscleroză diabetică și reacții de hipersensibilitate. Pacienții pot avea sau nu istoric personal de afectare renală.

Edemul din glomerulonefrita acută și din alte forme de insuficiență renală

Edemul care apare în fazele acute ale glomerulonefritei se asociază în mod caracteristic cu hematurie, proteinurie și hipertensiune arterială. Deși unele dovezi susțin ipoteza conform căreia retenția lichidiană este secundară creșterii permeabilității capilare, în majoritatea cazurilor edemul apare în urma retenției renale primare de NaCl și H_2O din cauza insuficienței renale. Această stare diferă de cea din insuficiența cardiacă congestivă, caracterizată prin debit cardiac normal (sau uneori chiar crescut) și diferență normală

TABELUL 7-2

PRINCIPALELE CAUZE ALE EDEMULUI GENERALIZAT: ANAMNEZĂ, EXAMINARE FIZICĂ ȘI REZULTATE DE LABORATOR

SISTEM DE ORGANE	ANAMNEZĂ	EXAMINARE FIZICĂ	REZULTATE DE LABORATOR
Cardiac	Dispnee de efort severă – asociată frecvent cu ortopnee – sau dispnee paroxistică nocturnă	Presiune venoasă jugulară crescută, galop ventricular (S_3); ocazional cu impuls apical deplasat sau diskinetic; cianoză periferică, extremități reci, presiune mică a pulsului în formele severe	Crește frecvent raportul între uree și creatinină; creșterea acidului uric; scade frecvent sodiul seric; ocazional, în caz de congestie hepatică, enzimele hepatice sunt crescute
Hepatic	Dispneea apare rar, cu excepția situațiilor în care există ascită în cantitate semnificativă; de cele mai multe ori există istoric personal de consum excesiv de etanol	Asociat frecvent cu ascită; presiunea venoasă jugulară este normală sau scăzută; tensiunea arterială este mai mică decât în afecțiunile renale sau cardiace; pot fi prezente unul sau mai multe semne de boală hepatică cronică (icter, eritem palmar, contractură Dupuytren, angioame stelate, ginecomastie la bărbați, asterixis și alte semne de encefalopatie)	În formele severe scad albumina serică, colesterolul și alte proteine hepatice (transferină, fibrinogen); enzimele hepatice sunt crescute, în funcție de cauza și caracterul acut al leziunilor hepatice; tendință către hipokaliemie și alcaloză respiratorie; macrocitoză secundară deficitului de folat
Renal	De obicei edemul este cronic; poate fi asociat cu semne și simptome de uremie, cum ar fi inapetență, modificarea sensibilității gustative (perceperea unui gust metalic sau de pește), alterarea tiparului de somn, dificultăți de concentrare, agitația picioarelor sau mioclonii; pacienții pot avea dispnee, dar de obicei aceasta este mai puțin intensă decât în insuficiența cardiacă	Tensiunea arterială poate fi crescută; în anumite cazuri se constată retinopatie hipertensivă sau diabetică; fetor azotat; edem periorbital care poate fi proeminent; în cazurile avansate, când există uremie, se poate decela frecătură pericardică	Albuminurie, hipoalbuminemie; uneori cresc creatinina serică și ureea; hiperkaliemie, acidoză metabolică, hiperfosfatemie, hipocalcemie, anemie (de obicei normocitară)

Sursă: după Chertow.

de oxigenare între sângele arterial și sângele venos mixt. Pacienții cu edeme cauzate de insuficiență renală prezintă frecvent semne de hipertensiune arterială și congestie pulmonară (pe radiografiile toracice), chiar și în absența hipertrofiei cardiace, însă de obicei nu dezvoltă ortopnee. Pacienții cu insuficiență renală *cronică* pot dezvolta în mod similar edem din cauza retenției renale primare de NaCl și H_2O.

Edemul din ciroză

Edemul de origine hepatică este în mod caracteristic însoțit de ascită și semne clinice și biochimice de afectare hepatică (circulație venoasă colaterală, icter și angioame stelate). Ascita este frecvent refractară la tratament, deoarece lichidul se acumulează prin mai multe mecanisme, precum obstrucția drenajului limfatic hepatic, hipertensiune portală și hipoalbuminemie. Volumele mari de fluid măresc presiunea intraabdominală și perturbă întoarcerea venoasă de la extremitățile inferioare; prin urmare, apare edem și în aceste zone.

Edemul de origine nutrițională

Menținerea timp îndelungat a unei diete cu conținut proteic foarte redus conduce la hipoproteinemie și edem. Acesta din urmă este intensificat de afectarea cardiacă secundară apariției bolii beriberi (tot de etiologie nutrițională), în care prezența a multiple fistule arteriovenoase periferice determină reducerea perfuziei sistemice eficace și a volumului sangvin arterial efectiv, accentuând astfel formarea edemelor. Edemul se poate chiar accentua când la persoane înfometate se inițiază o alimentație adecvată. Aportul alimentar crescut se asociază de obicei cu mărirea cantității de NaCl ingerate, care este reținută împreună cu H_2O. Așa-numitul edem de realimentare ar putea fi determinat inclusiv de mărirea eliberării de insulină, care crește în mod direct reabsorbția tubulară a Na^+. În afară de hipoalbuminemie, la edemul cauzat de înfometare contribuie atât hipokaliemia, cât și deficitul caloric.

Alte cauze de edem

Alte cauze sunt hipotiroidia (în care edemul – numit mixedem – este localizat de obicei în regiunea pretibială și se asociază inclusiv cu un aspect „pufos“ al regiunilor periorbitale), hiperadrenocorticismul exogen, sarcina și administrarea de estrogeni sau vasodilatatoare (în special dihidropiridine, cum ar fi nifedipină).

DISTRIBUȚIA EDEMULUI

Distribuția edemului este un indicator important al etiologiei acestuia. Astfel, edemul limitat la un membru inferior sau la unul ori ambele brațe apare de obicei ca urmare a obstrucției venoase și/sau limfatice. Edemul cauzat de hipoproteinemie este în mod caracteristic generalizat, însă mai accentuat la nivelul țesuturilor foarte moi ale pleoapelor și regiunii faciale și mai pronunțat dimineața din cauza poziției culcate în cursul nopții. Cauze mai rare de edem facial sunt trichinoza, reacțiile alergice și mixedemul. Prin contrast, edemul asociat cu insuficiența cardiacă afectează mai mult membrele inferioare și este mai accentuat seara, un aspect determinat de asemenea în mare măsură de postură. La pacienții cu insuficiență cardiacă imobilizați la pat, edemul este mai proeminent în regiunea presacrală. Paralizia reduce drenajul limfatic și venos pe partea afectată și poate cauza edem unilateral.

FACTORI ADIȚIONALI IMPORTANȚI PENTRU STABILIREA DIAGNOSTICULUI

Culoarea, grosimea și sensibilitatea tegumentului sunt importante. Sensibilitatea locală asociată cu căldură sugerează inflamație. Cianoza locală poate indica obstrucție venoasă. La indivizii cu episoade repetate de edem prelungit, pielea care acoperă zonele implicate apare îngroșată, indurată și adeseori eritematoasă.

Estimarea presiunii venoase este importantă pentru evaluarea edemului. În general, creșterea generalizată semnificativă a presiunii venoase poate fi identificată în funcție de nivelul la care venele cervicale colabează (Cap. 9). La pacienții cu obstrucție a venei cave superioare edemul este limitat la nivelul feței, al gâtului și al extremităților superioare, unde presiunea venoasă este ridicată, comparativ cu cea de la extremitățile inferioare. Insuficiența cardiacă severă poate cauza ascită, care se poate diferenția de ascita secundară cirozei hepatice prin presiunea venoasă jugulară crescută, care de obicei este mărită în insuficiența cardiacă și normală la pacienții cu ciroză.

Determinarea nivelului seric al albuminei este importantă pentru identificarea pacienților la care edemul este cauzat – cel puțin parțial – de scăderea presiunii coloid oncotice intravasculare. Prezența proteinuriei oferă de asemenea indicii utile. Absența proteinuriei exclude diagnosticul de sindrom nefrotic, însă nu poate exclude cauzele de insuficiență renală neasociate cu proteinurie. La pacienții cu insuficiență cardiacă, un grad ușor sau moderat de proteinurie reprezintă regula.

Abordarea pacientului:
EDEMUL

O primă întrebare importantă urmărește să identifice dacă este vorba de edem localizat sau generalizat. În caz de edem localizat trebuie avute în vedere fenomenele locale care ar putea fi responsabile. Dacă edemul este generalizat, mai întâi trebuie determinat dacă există hipoalbuminemie severă (albumină serică < 25 g/l). În caz afirmativ, anamneza, examinarea fizică, sumarul de urină și alte investigații de laborator ajută la stabilirea diagnosticului de ciroză, malnutriție severă sau sindrom nefrotic. Dacă hipoalbuminemia este absentă, trebuie stabilit dacă există dovezi de insuficiență cardiacă congestivă suficient de severă pentru a cauza edem generalizat. Nu în ultimul rând, trebuie determinat dacă pacientul urinează suficient sau prezintă un grad semnificativ de oligurie sau chiar anurie.

BIBLIOGRAFIE

ABASSI Z. A. et al.: Control of extracellular fluid volume and the pathophysiology of edema formation, în *The Kidney*, 7th ed, B. M. Brenner (ed). Philadelphia, Saunders, 2004, pp 777–856.

BANSAL S. et al.: Sodium retention in heart failure and cirrhosis. Potential role of natriuretic doses of mineralocorticoid antagonist? *Circ Heart Fail,* 2:370, 2009.

CHERTOW G. M.: Approach to the patient with edema, în *Cardiology for the Primary Care Physician*, 2d ed, E. Braunwald, L. Goldman (eds). Philadelphia, Saunders, 2003, pp 117–128.

DISKIN C. J. et al.: Edema, oncotic pressure, and free entropy: Novel considerations for treatment of edema through attention to thermodynamics. *Nephron* 78:131, 1998.

MCCULLOUGH JC: Renal disorders and heart disease, in *Braunwald's Heart Disease*, 7th ed, D. Zipes et al. (eds). Philadelphia, Saunders, 2005.

——: Renal disorders and heart disease, în *Braunwald's Heart Disease*, 8th ed, P. Libby et al. (eds). Philadelphia, Saunders Elsevier, 2008.

O'BRIEN J. G. et al.: Treatment of edema. *Am Fam Physician*, 71:2111, 2005.

SCHRIER R. W.: Decreased effective blood volume in edematous disorders: What does this mean? *J Am Soc Nephrol*, 18:2028, 2007.

SKORECKI K.L. et al.: Extracellular fluid and edema formation, în *Brenner and Rector's The Kidney*, 8th ed., Philadelphia, Elsevier, 2008.

STREETEN D. H.: Idiopathic edema. Pathogenesis, clinical features, and treatment. *Endocrinol Metab Clin North Am* 24:531, 1995.



CAPITOLUL 8

PALPITAȚIILE

Joseph Loscalzo

Palpitațiile sunt foarte frecvente la pacienții care se prezintă la medic și sunt cel mai bine definite ca senzație intermitentă de „înghiontire", „lovire" sau „zbatere" resimțită la nivel toracic. Senzația poate fi intermitentă sau susținută, regulată sau neregulată. Majoritatea pacienților interpretează palpitațiile ca pe o conștientizare neobișnuită a bătăilor cardiace și se îngrijorează mai ales când simt că anumite bătăi cardiace nu se mai produc (inima „sare" o bătaie). Palpitațiile sunt resimțite mai ales în repaus, când ceilalți stimuli au intensitate minimă. Palpitațiile poziționale pot indica prezența unei structuri aflate în interiorul inimii (de exemplu, mixom atrial) sau în vecinătatea acesteia (de exemplu, formațiune tumorală mediastinală).

Conform unei serii mari de pacienți, palpitațiile au etiologie cardiacă (43%), psihiatrică (31%), de diverse alte tipuri (10%) și necunoscută (16%). Cauzele cardiace includ contracții premature atriale și ventriculare, aritmii supraventriculare și ventriculare, prolaps de valvă mitrală, insuficiență aortică și mixom atrial. Palpitațiile intermitente sunt cauzate frecvent de contracții atriale sau ventriculare premature; bătaia post-extrasistolică este resimțită de pacient datorită creșterii volumului telediastolic ventricular în urma pauzei apărute în ciclul cardiac, care determină mărirea forței de contracție (potențare post-extrasistolică) a bătăii respective. Palpitațiile regulate susținute pot fi determinate de tahicardii supraventriculare și ventriculare (cap. 16). Palpitațiile neregulate susținute pot fi cauzate de fibrilație atrială.

Este important de reținut că majoritatea aritmiilor nu sunt asociate cu palpitații. În cazul celor care sunt, este util a ruga pacientul să bată cu degetele ritmul palpitațiilor sau se poate evalua pulsul acestuia în timpul unui episod de palpitații. În general, stările cardiovasculare hiperdinamice cauzate de stimularea catecolaminergică secundară activității fizice, stresului sau unui feocromocitom pot induce palpitații. În plus, hipertrofia ventriculară din insuficiența aortică și dinamica accentuată a peretelui toracic precordial care o însoțește determină frecvent palpitații. Alți factori care cresc forța contracției miocardice – cum ar fi tutun, cafeină, aminofilină, atropină, tiroxină, cocaină și amfetamine – pot de asemenea cauza palpitații.

Cauzele psihiatrice ale palpitațiilor includ atacul de panică sau tulburarea de panică, stările de anxietate și somatizarea, singure sau în combinații. Pacienții cu etiologie psihiatrică a palpitațiilor raportează mai frecvent o durată mai lungă a simptomatologiei (> 15 min) și alte manifestări asociate, în comparație cu pacienții care au palpitații cu altă etiologie. Printre cauzele diverse de palpitații se numără tireotoxicoza, medicamentele (vezi mai sus) și etanolul, contracțiile spontane ale musculaturii scheletice toracice, feocromocitomul și mastocitoza sistemică.

Abordarea pacientului: PALPITAȚIILE

În cursul evaluării unui pacient cu palpitații se urmărește în principal a stabili dacă simptomele sunt cauzate de o aritmie potențial fatală. Pacienții cu boală coronariană preexistentă sau factori de risc pentru boala coronariană au cel mai mare risc ca palpitațiile să fie determinate de aritmii ventriculare. În plus, diagnosticul este susținut de asocierea palpitațiilor cu alte simptome care sugerează afectare hemodinamică (de exemplu, sincopă, amețeală). Palpitațiile cauzate de tahiaritmii susținute la pacienți cu boală coronariană pot fi însoțite de angină pectorală sau dispnee. La persoanele cu disfuncție ventriculară (sistolică sau diastolică), stenoză aortică, stenoză mitrală sau cardiomiopatie hipertrofică – cu sau fără boală coronariană, palpitațiile pot fi asociate

cu dispnee secundară creşterii presiunii în atriul stâng şi a presiunii capilare pulmonare blocate.

Caracteristicile cheie ale examinării fizice – care contribuie la confirmarea sau la respingerea diagnosticului de aritmie ca etiologie a palpitaţiilor şi a consecinţelor hemodinamice negative – includ măsurarea semnelor vitale, evaluarea presiunii venoase jugulare şi a pulsului venos jugular, precum şi auscultaţia toracelui şi a regiunii precordiale. Electrocardiograma de repaus ajută la documentarea aritmiei. Dacă aritmia şi palpitaţiile asociate sunt induse de activitate fizică mai intensă, medicul poate efectua o electrocardiogramă de efort pentru a stabili diagnosticul. Dacă aritmia este rară, trebuie folosite alte metode, precum monitorizarea electrocardiografică continuă (Holter), monitorizarea telefonică (prin care pacientul transmite traseele electrocardiografice înregistrate în cursul unui episod de palpitaţii) şi înregistrările repetitive (cu dispozitive externe sau implantabile) care pot captura un eveniment electrocardiografic pentru evaluare ulterioară.

Majoritatea pacienţilor cu palpitaţii nu au aritmii severe sau afecţiuni cardiace structurale subiacente. Extrasistolele atriale sau ventriculare benigne ocazionale pot fi controlate adeseori prin tratament cu β-blocante, dacă simptomele sunt suficient de puternice pentru a deranja pacientul. Palpitaţiile induse de alcool, tutun sau droguri se tratează prin abstinenţă, iar cele cauzate de agenţi farmacologici trebuie controlate cu terapii alternative. Pacienţii cu palpitaţii de etiologie psihiatrică beneficiază de terapie cognitivă sau farmacoterapie. Medicul trebuie să stabilească dacă palpitaţiile sunt cel puţin deranjante şi ocazional sperie pacientul. După excluderea etiologiilor grave ale simptomelor, pacienţii trebuie asiguraţi că palpitaţiile nu le vor afecta negativ starea de sănătate.

MULŢUMIRE

Dr. Thomas Lee a fost autorul acestui capitol în ediţiile anterioare. Aici se regăseşte o parte din materialul inclus în ediţia a 16-a a tratatului *Harrison's Principles of Internal Medicine*.

BIBLIOGRAFIE

ABBOTT A.V.: Diagnostic approach to palpitations. *Am Fam Physician*,71:743, 2005.

GIADA F. et al.: Recurrent unexplained palpitations (RUP) study. *J Am Coll Cardiol*, 49:1951, 2007.

LAWLESS C. E., BRINER W.: Palpitations in athletes. *Sports Med* 38:687, 2008.

OLSON J. A. et al.: Utility of mobile cardiac outpatient telemetry for the diagnosis of palpitations, presyncope, syncope, and the assessment of therapy efficacy. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 18:473, 2007.

PICKETT C. C., ZIMETBAUM P. J.: Palpitations: A proper evaluation and approach to effective medical therapy. *Curr Cardiol Rep*, 7:362, 2005.

SULFI S. et al.: Limited clinical utility of Holter monitoring in patients with palpitations or altered consciousness: analysis of 8 973 recordings in 7 394 patients. *Ann Noninvasive Electrocardiol*, 13:39, 2008.

WEBER B. E., KAPOOR W. N.: Evaluation and outcomes of patients with palpitations. *Am J Med*, 100:138, 1996.

CAPITOLUL 9

EXAMINAREA FIZICĂ A SISTEMULUI CARDIOVASCULAR

Robert A. O'Rourke ■ Eugene Braunwald

Efectuarea unei examinări fizice precise și detaliate este o metodă ieftină de evaluare a sistemului cardiovascular, adeseori insuficient folosită. Aceasta oferă informații importante pentru alegerea investigațiilor suplimentare neinvazive și invazive. Inițial trebuie evaluat aspectul fizic general. Pacientul poate părea obosit din cauza scăderii cronice a debitului cardiac; în caz de congestie a venelor pulmonare frecvența respiratorie este crescută. Cianoza centrală, asociată frecvent cu degete hipocratice, indică prezența unui șunt stânga-dreapta cardiac sau extracardiac, sau oxigenarea inadecvată a sângelui la nivel pulmonar. La pacienții cu insuficiență cardiacă severă vasoconstricția determină cianoză la nivelul segmentelor distale ale extremităților, tegumente reci și sudorație excesivă (Cap. 6). Semnele non-cardiovasculare sunt, de asemenea, importante. De exemplu, prezența peteșiilor, a nodulilor Osler și a leziunilor Janeway indică diagnosticul de endocardită infecțioasă (Cap. 25).

Presiunea sangvină ar trebui măsurată la ambele brațe, atât cu pacientul culcat, cât și ridicat; se recomandă determinarea frecvenței cardiace prin monitorizare timp de 30 de secunde. Hipotensiunea ortostatică și tahicardia indică scăderea volumului sangvin, iar tahicardia de repaus poate fi secundară insuficienței cardiace sau hipovolemiei.

EXAMINAREA RETINEI

La nivelul retinei este posibilă vizualizarea vaselor sangvine de dimensiuni mici. Inițial se inspectează discul optic, urmărind să se stabilească dacă acesta prezintă edem, margini imprecis delimitate sau accentuarea și delimitarea netă a cupei optice. Trebuie exclusă prezența neovascularizației și a palorii sau a atrofiei optice. În continuare se evaluează zona situată de-a lungul arcadei temporale, încercându-se identificarea embolilor la fiecare bifurcație arterială și examinând atent zonele de decusație arteriovenoasă pentru a decela obscurarea venelor și stenozele vasculare neregulate, prezente la pacienții cu hipertensiune arterială (Cap. 37).

Imediat temporal de fovee, de-a lungul rafeului orizontal, pot fi observate microanevrisme (manifestări precoce ale afectării microvascularizației la pacienții cu diabet zaharat), iar circular în jurul discului optic se identifică uneori zone cu aspect vătuit cauzate de infarcte retiniene. Acest tip de examinare permite identificarea semnelor oculare de boală cardiovasculară.

Variațiile lumenului vascular sunt mai importante decât raportul dintre diametrul arterial și cel venos. Aceste variații apar sub forma unor îngustări focale cu aspect *sinusoidal* și sunt observate la pacienții cu hipercolesterolemie sau spasme vasculare. În hipertensiunea arterială severă este

evidentă retinopatia hipertensivă, caracterizată prin hemoragii în flacără cu distribuție difuză, constricție marcată a arteriolelor și zone vătuite.

Embolii retinieni sunt foarte importanți din punct de vedere cardiovascular. Cei mai frecvent întâlniți și totodată cei mai efemeri sunt embolii plachetari. După un episod embolic, la nivelul bifurcațiilor vasculare pot apărea plăci Hollenhorst (care conțin colesterol), caracterizate prin faptul că localizarea lor rămâne constantă timp de mai multe luni sau chiar ani. De obicei embolii plachetari, embolii calcici sau plăcile Hollenhorst se observă de-a lungul unei artere retiniene, iar prezența lor arată că pacientul are focare embolice la nivelul cordului, al aortei, al vaselor mari, sau al arterelor carotide).

EXAMINAREA ABDOMENULUI

Ar trebui estimat diametrul *aortei abdominale*. Prezența unei formațiuni tumorale pulsatile, expansive, indică diagnosticul de anevrism abdominal (Cap. 38). Dacă examinatorul nu evaluează zona supraombilicală, această boală poate rămâne nediagnosticată.

Unele modificări patologice abdominale specifice pot fi secundare afecțiunilor cardiace. Hepatomegalia dureroasă este frecventă la pacienții cu insuficiență cardiacă sau pericardită constrictivă. Pulsațiile hepatice sistolice sunt întâlnite la pacienți cu insuficiență tricuspidiană. Splenomegalia este un semn tardiv la cei cu insuficiență cardiacă severă și apare adeseori la persoanele cu endocardită infecțioasă. În caz de insuficiență cardiacă se poate instala ascita, însă incidența acestui semn a scăzut odată cu folosirea pe scară largă a tratamentului diuretic. Când ascita este disproporționată față de edemele periferice ar trebui luat în considerare diagnosticul de pericardită constrictivă. În caz de fistulă arteriovenoasă, la nivelul abdomenului este perceput uneori un suflu continuu. La pacienții cu hipertensiune arterială, prezența unui zgomot sistolic în dreptul arterelor renale sugerează stenoza de arteră renală.

EXAMINAREA EXTREMITĂȚILOR

Examinarea extremităților superioare și inferioare oferă informații diagnostice importante. Palparea pulsurilor arteriale periferice este necesară pentru a determina dacă fluxul arterial sistemic este adecvat și pentru a identifica prezența leziunilor arteriale ocluzive. Ateroscleroza arterelor periferice poate cauza claudicație intermitentă la nivelul piciorului, al gambei, al coapsei sau al mușchilor gluteali, iar în formele severe pacienții pot prezenta leziuni tisulare la degetele de la picioare. Ateroscleroza periferică este adeseori prezentă la pacienții cu cardiopatie ischemică.

În cadrul evaluării cardiovasculare este util să se calculeze indicele gleznă-braț (ABI = *ankle-brachial index)*. Acesta reprezintă raportul între presiunea sangvină sistolică măsurată la nivelul fiecărei glezne și valoarea mai mare a presiunii sistolice măsurate la membrele superioare. Indicele reflectă gradul de ocluzie a arterelor membrelor inferioare, care se manifestă prin reducerea presiunii sangvine distal de leziunile stenozante. Măsurarea se poate realiza la artera tibială posterioară sau la artera dorsală a piciorului. Este important de reținut că ambele localizări reflectă starea segmentelor arteriale aorto-iliac și femuro-popliteu, dar fiecare corespunde unei artere tibiale diferite; ca urmare, valorile obținute pot varia în funcție de locul măsurării. Dacă presiunea sistolică măsurată la gleznă este 60 mmHg și presiunea sistolică măsurată la braț este 120 mmHg, indicele ABI este 0,5 (60/120). Între severitatea bolii și valoarea ABI există o corelație inversă. În repaus, valorile < 0,9 sunt considerate anormale. Cu cât indicele este mai mic, cu atât boala arterială periferică (PAD) ocluzivă este mai severă și claudicația mai accentuată. Valorile < 0,3 indică ischemie critică și se asociază cu durere de repaus și distrugere tisulară.

Tromboflebita se manifestă adeseori prin durere (de gambă sau coapsă) sau edem, iar la acești pacienți trebuie întotdeauna avut în vedere riscul de embolie pulmonară. Edemul extremităților inferioare este un semn de insuficiență cardiacă, dar poate fi cauzat și de factori locali precum varice venoase, tromboflebită sau prelevarea venelor de la membrele inferioare în cadrul intervenției chirurgicale de bypass coronarian. În aceste situații edemul este de obicei unilateral.

PULSUL ARTERIAL

Configurația pulsului aortic central se caracterizează printr-o pantă ascendentă relativ rapidă și o porțiune apicală rotunjită (**Fig. 9-1**). Atenuarea anacrotă, decelabilă

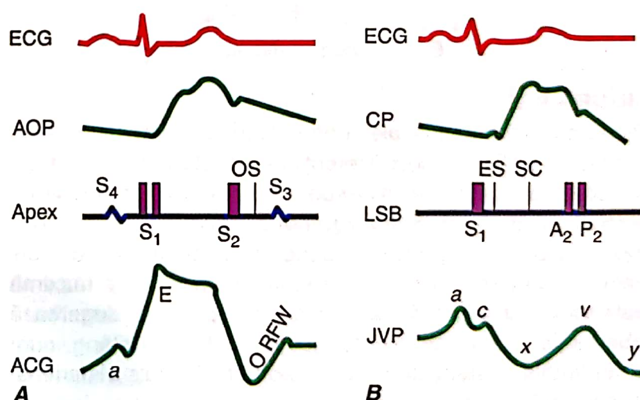


FIGURA 9-1
A. Reprezentare schematică a electrocardiogramei, a presiunii pulsului aortic (AOP), a fonocardiogramei înregistrate la apex și a cardiogramei înregistrate la apex (ACG). Pe fonocardiogramă, S1, S2, S3 și S4 reprezintă zgomotele cardiace, de la primul la al patrulea; CDM corespunde clacmentului de deschidere al valvei mitrale, care coincide cu punctul O al cardiogramei apicale. S3 coincide cu finalul undei de umplere rapidă (RFW = *rapid filling wave*) înregistrate pe ACG, în timp ce S4 coincide cu unda *a* înregistrată pe ACG. **B.** Înregistrare simultană a electrocardiogramei, a pulsului carotidian (CP) indirect, a fonocardiogramei de-a lungul marginii stângi a sternului (LSB) și a pulsului venos jugular (JVP) indirect. ES, suflu de ejecție; SC, clacment sistolic.

 la nivelul ramurii ascendente, apare când fluxul aortic are cea mai mare valoare, imediat înainte de atingerea presiunii maxime. Ramura descendentă, cu pantă mai mică, este întreruptă de o deflexiune negativă numită *incizură*, produsă concomitent cu închiderea valvei aortice. Pe măsură ce unda pulsului este transmisă distal panta ascendentă crește, atenuarea anacrotă se estompează și incizura devine mai puțin pronunțată. Ca urmare, comparativ cu palparea unui puls central (de exemplu, pulsul carotidian), palparea pulsului arterial periferic (de exemplu, pulsul radial) oferă în general mai puține informații despre variațiile ejecției ventriculare stângi și tulburările funcționale ale valvei aortice. Însă anumite semne, cum sunt pulsul bisferiens (din insuficiența aortică) și pulsul alternant, sunt mai ușor de evidențiat la nivelul arterelor periferice (**Fig. 9-2**).

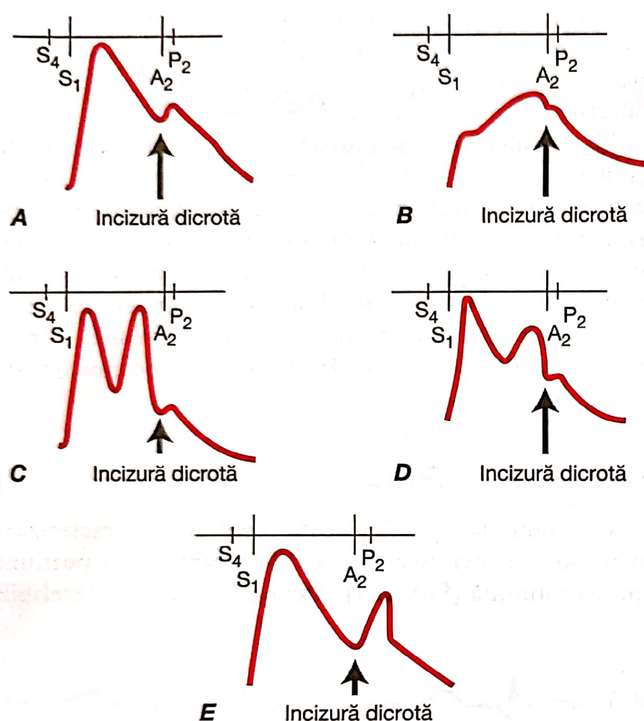


FIGURA 9-2
Diagrame schematice ale modificărilor aspectului pulsului carotidian și diagnosticul diferențial al acestora. Sunt ilustrate și zgomotele cardiace. **A.** Aspect normal. A2, componenta aortică a celui de-al doilea zgomot cardiac; S1, primul zgomot cardiac; S4, zgomotul produs de sistola atrială. **B.** Puls anacrot, cu pantă ascendentă lentă. Amplitudinea maximă este atinsă aproape de S2. Aceste caracteristici sugerează obstrucție fixă a tractului de ejecție ventricular stâng, cum se întâmplă în stenoza valvulară aortică. **C.** Puls bisferiens, în care atât unda directă, cât și unda reflectată se înregistrează în sistolă. Acest tip de puls carotidian este observat de obicei la pacienți cu insuficiență aortică semnificativă hemodinamic sau stenoză aortică asociată cu insuficiență aortică (cu dominanța insuficienței). Numai rareori poate fi decelat clinic prin palpare. **D.** În cardiomiopatia hipertrofică obstructivă, amplitudinea pulsului crește inițial rapid, iar subdenivelarea succesivă este urmată de o altă undă pozitivă, cu pantă mai mică și amplitudine mai redusă. **E.** Puls dicrot, cauzat de accentuarea undei dicrote și întâlnit la pacienții cu sepsis, insuficiență cardiacă severă, șoc hipovolemic, tamponadă cardiacă sau proteză valvulară aortică. *[După K. Chatterjee: Bedside evaluation of the heart: The physical examination, in Cardiology: An Illustrated Text/Reference, K. Chatterjee, W. Parmley (eds). Philadelphia, J. B. Lippincott, 1991.]*

Pulsul carotidian se examinează cel mai bine dacă pacientul rotește capul ușor spre examinator și relaxează mușchiul sternocleidomastoidian. Pentru a palpa pulsul brahial, examinatorul poate susține cotul relaxat al pacientului folosind mâna dreaptă, în timp ce cu policele drept comprimă artera brahială. Tehnica presupune comprimarea arterei cu policele sau cu degetul arătător până când amplitudinea percepută a pulsului este maximă. Ulterior examinatorul aplică diferite grade de presiune în timp ce se concentrează asupra fazelor separate ale undei pulsatile. Această metodă, numită *trisecție*, este utilă pentru evaluarea pantei ascendente, a amplitudinii maxime și a pantei descendente. La majoritatea persoanelor sănătoase, unda dicrotă nu se poate palpa.

Pulsul este atenuat și slab (*pulsus parvus*) în bolile care produc scăderea volumului bătaie al ventriculului stâng, diminuarea presiunii pulsului (*diferența între presiunea sistolică și presiunea diastolică*) și creșterea rezistenței vasculare periferice. *Pulsul hipokinetic* poate fi cauzat de hipovolemie, insuficiență ventriculară stângă, pericardită restrictivă sau stenoză mitrală. *Pulsul tardus*, caracterizat prin atingerea întârziată a amplitudinii maxime, apare în stenoza aortică din cauza obstrucției fluxului sangvin (Fig. 9-2B). Prin contrast, pulsul este amplu și puternic (hiperkinetic) în cazul creșterii volumului bătaie al ventriculului stâng, al măririi presiunii pulsului sau al scăderii rezistenței vasculare periferice. Acest aspect apare în mod caracteristic la pacienții cu volum bătaie crescut (de exemplu, bloc atrioventricular complet), circulație hiperkinetică (anxietate, anemie, efort fizic, febră) sau scădere rapidă a presiunii arteriale imediat după terminarea sistolei (persistență de canal arterial, fistulă arteriovenoasă periferică). De asemenea, pulsul poate fi puternic la pacienții cu insuficiență mitrală sau defect septal ventricular, deoarece ejecția în forță a sângelui conduce la creșterea rapidă a presiunii arteriale, chiar dacă durata sistolei și volumul bătaie eficace (către aortă) sunt reduse. În insuficiența aortică, pulsul rapid și puternic este produs prin creșterea volumului bătaie și a vitezei de ejecție ventriculară.

Pulsul bisferiens, cu două puncte de maxim în sistolă (Fig. 9-2C), este caracteristic pentru insuficiența aortică (asociată sau nu cu stenoză) și cardiomiopatia hipertrofică (Cap. 21). Aceasta din urmă se caracterizează prin creșterea rapidă și puternică a amplitudinii pulsului, care determină primul maxim sistolic (undă directă) (Fig. 9-2D). Urmează scăderea de scurtă durată a presiunii din cauza diminuării mezodiastolice bruște a ratei de ejecție în momentul instalării obstrucției maxime. Această reducere a presiunii este urmată de o undă pozitivă mai puțin amplă și cu pantă mai mică (undă reflectată), produsă de continuarea ejecției ventriculare și revenirea undei de presiune de la periferie. Pulsul dicrot se caracterizează tot prin două puncte de maxim, însă unul este în sistolă și celălalt în diastolă (Fig

9-2E). De obicei indică scăderea marcată a volumului bătaie, în special la pacienţii cu cardiomiopatie dilatativă.

Pulsul alternant apare când există variabilitate regulată a amplitudinii pulsului, deşi ritmul cardiac este regulat. Este cauzat de variaţia forţei contractile a ventriculului stâng, indică de obicei disfuncţie ventriculară stângă severă şi este prezent adeseori la pacienţii cu zgomot 3 puternic. De asemenea, poate fi întâlnit la persoane fără afectare cardiacă în cursul tahicardiei paroxistice sau după terminarea acesteia, precum şi timp de câteva bătăi imediat după o extrasistolă ventriculară. *Pulsul bigeminat* se caracterizează tot prin variaţia regulată a amplitudinii pulsului, dar este cauzat de alternanţa extrasistolelor ventriculare cu bătăile cardiace normale. În cazul *pulsului paradoxal*, scăderea normală a presiunii sistolice produsă în timpul inspiraţiei este accentuată. La pacienţii cu tamponadă pericardică (Cap. 22), obstrucţie de căi respiratorii sau blocarea venei cave superioare, în timpul inspiraţiei scăderea presiunii sistolice depăşeşte adeseori pragul normal de 10 mmHg şi uneori pulsul periferic dispare complet.

Palparea concomitentă a pulsurilor radial şi femural (care în mod normal sunt simultane) este importantă deoarece permite excluderea diagnosticului de coarctaţie aortică, în cazul căreia pulsul femural este atenuat şi întârziat (Cap. 19).

PULSUL VENOS JUGULAR (JVP)

Cele două obiective principale ale examinării venelor gâtului sunt inspecţia pulsului venos şi estimarea presiunii venoase centrale (CVP = *central venous pressure*). La majoritatea pacienţilor, pentru ambele scopuri se poate observa vena jugulară internă dreaptă. De obicei pulsaţiile venei jugulare interne au amplitudine maximă când pacientul stă cu trunchiul înclinat < 30°. La pacienţii cu presiune venoasă crescută este necesară ridicarea mai accentuată a trunchiului, uneori până la 90°. Când muşchii gâtului sunt relaxaţi, pulsaţiile venei jugulare interne pot fi vizualizate cel mai bine prin iluminarea tangenţială a tegumentului care acoperă vena. Palparea simultană a arterei carotide stângi îi permite examinatorului să determine care sunt pulsaţiile venoase şi să stabilească localizarea acestora în ciclul cardiac.

Aspectul normal al pulsului venos jugular (JVP = *jugular venous pulse*) reflectă variaţiile periodice ale presiunii din atriul drept şi se caracterizează prin două (uneori trei) unde pozitive şi două unde negative (Fig. 9-1B şi 9-3). Unda *a* este o undă pozitivă presistolică produsă de distensia venoasă secundară contracţiei atriale drepte; aceasta este unda dominantă a JVP, mai ales în timpul respiraţiei. Creşterea amplitudinii acestei unde indică faptul că atriul drept se contractă împotriva unei rezistenţe crescute, cum se întâmplă în caz de stenoză tricuspidiană (Fig. 9-3) sau de creştere a rezistenţei la umplerea ventriculară dreaptă (hipertensiune pulmonară sau stenoză pulmonară). De asemenea, unde *a* ample apar şi la pacienţii cu aritmii, când atriul drept se contractă în timp ce valva tricuspidă este închisă. Astfel de unde *a* gigantice pot fi regulate (de exemplu, ritm

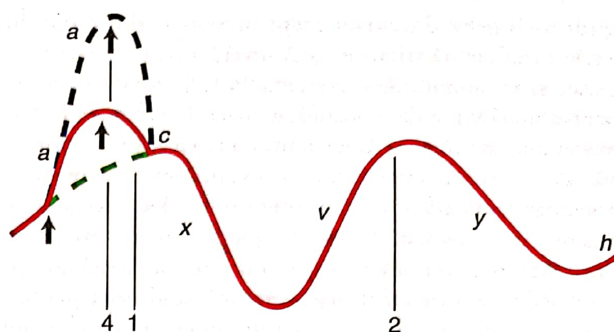


FIGURA 9-3
Pulsul venos jugular. Conturul normal este reprezentat prin linia continuă de culoare roşie. Unda *a* este absentă la pacienţii cu fibrilaţie atrială (linia întreruptă de culoare verde). Unda *a* devine foarte amplă atunci când atriul drept trebuie să pompeze o cantitate mai mare de sânge, în caz de complianţă scăzută sau de hipertrofie a ventriculului drept, precum şi când contracţia atrială se produce în timp ce valva tricuspidă se închide sau este închisă (linia întreruptă de culoare albastră). Săgeţile indică începutul şi amplitudinea maximă a undei *a*. Numerele corespund zgomotelor cardiace. Al patrulea zgomot cardiac coincide cu punctul de amplitudine maximă al undei *a* gigantice. *[După T. C. Evans et al.: Physical examination, in Cardiology: Fundamentals and Practice, 2d ed, E. R. Giuliani (ed). St. Louis, Mosby-Year Book, 1991, cu permisiunea Fundaţiei Mayo.]*

joncţional) sau neregulate (de exemplu, disociaţie atrioventriculară cauzată de tahicardie ventriculară sau bloc atrioventricular complet). La pacienţii cu fibrilaţie atrială undele *a* sunt absente, iar la cei cu bloc atrioventricular de gradul întâi intervalul dintre observarea undei *a* şi palparea pulsului carotidian este crescut.

La inspectarea configuraţiei JVP se observă adeseori unda *c* (Fig. 9-1), o undă pozitivă produsă prin deplasarea valvei tricuspide către atriul drept în timpul contracţiei izovolumetrice ventriculare drepte şi prin impactul arterei carotide adiacente venei jugulare. Unda *x* descendentă este consecinţa relaxării atriale şi a deplasării descendente a valvei tricuspide în cursul sistolei ventriculare. Această undă este adeseori accentuată la pacienţii cu pericardită constrictivă (Fig. 9-3A); punctul de amplitudine minimă este mai „sus" la cei cu dilataţie ventriculară dreaptă, iar în caz de insuficienţă tricuspidiană unda *x* poate fi absentă. Unda *v* este pozitivă şi apare la sfârşitul sistolei, fiind determinată de creşterea treptată a volumului sangvin atrial drept în timpul sistolei, când valva tricuspidă este închisă. La cei cu insuficienţă tricuspidiană unda *v* este mai amplă; dacă regurgitaţia devine severă, creşterea marcată a undei *v* şi dispariţia undei *x* determină înregistrarea unei singure unde sistolice pozitive cu amplitudine mare. Ulterior presiunea atrială dreaptă scade, deoarece, pe măsură ce presiunea ventriculară dreaptă se reduce, valva tricuspidă este tot mai puţin proeminentă în atriul drept şi în final se deschide (Fig. 9-3).

A doua undă negativă observată pe JVP, numită undă *y*, este consecinţa deschiderii valvei tricuspide şi a trecerii

rapide a sângelui din atriul drept în ventriculul drept. În caz de insuficiență tricuspidiană severă, unda *y* este verticalizată și are amplitudine crescută. Pulsul venos caracterizat prin undă y rapidă și adâncă, urmată de creșterea rapidă a presiunii, este întâlnit la pacienți cu pericardită constrictivă sau cu insuficiență cardiacă dreaptă severă și presiune venoasă ridicată. Prezența unei unde *y* lente sugerează prezența unui obstacol în calea umplerii ventriculare drepte (de exemplu, stenoză tricuspidiană, mixom atrial drept).

CVP se estimează cel mai exact folosind vena jugulară internă dreaptă. Ca punct de referință se alege unghiul sternal, atriul drept fiind situat în medie la aproximativ 5 cm inferior de acesta. Gradul înclinării trunchiului pacientului se alege astfel încât vizualizarea pulsațiilor venoase să fie optimă. Măsurarea se realizează în plan vertical, între unghiul sternal și partea superioară a coloanei oscilante de sânge venos; în general această distanță este < 3 cm (deci presiunea venoasă este mai mică de 3 cm + 5 cm = 8 cm de sânge). Cea mai frecventă cauză de hipertensiune venoasă este creșterea presiunii diastolice ventriculare drepte.

În cazul pacienților la care există suspiciune de insuficiență ventriculară dreaptă, dar la care CVP în repaus este normală, poate fi util *testul refluxului abdomeno-jugular*. Examinatorul aplică palma pe abdomenul pacientului și exercită presiune fermă timp de cel puțin 10 secunde. La persoanele normale această manevră nu modifică semnificativ presiunea jugulară venoasă, însă la cei cu disfuncție cardiacă dreaptă nivelul superior al pulsațiilor de obicei crește. Rezultatul testului este considerat pozitiv când creșterea JVP după efectuarea manevrei este urmată de scăderea rapidă a presiunii cu aproximativ 4 cm de sânge în momentul încetării compresiei. Cea mai frecventă cauză a unui test pozitiv este insuficiența ventriculară dreaptă secundară creșterii presiunii la nivelul cordului stâng. De asemenea, atunci când în repaus configurația pulsului venos este normală, compresia abdominală poate induce aspectul JVP caracteristic insuficienței tricuspidiene. *Semnul Kussmaul* (creșterea CVP în timpul inspirației, în locul scăderii, care apare în mod normal) are la bază de obicei insuficiența cardiacă dreaptă severă; apare frecvent la pacienții cu pericardită constrictivă sau infarct de ventricul drept.

PALPAREA PRECORDIALĂ

Localizarea, amplitudinea, durata și direcția șocului apexian se apreciază cel mai bine cu vârfurile degetelor. În mod normal, acesta este localizat pe linia medioclaviculară stângă sau medial de aceasta, în spațiul intercostal patru sau cinci. Hipertrofia ventriculară stângă determină creșterea amplitudinii, a duratei și adeseori a suprafeței șocului apexian. De obicei apare deplasat lateral și inferior, în spațiul intercostal șase sau șapte, mai ales la pacienții cu supraîncărcare de volum a ventriculului stâng (de exemplu, insuficiență aortică, cardiomiopatie dilatativă). Hipertrofia ventriculară dreaptă produce adeseori un impact sistolic susținut la nivel parasternal stâng, care debutează la începutul sistolei și este sincron cu șocul apexian.

La pacienții cu dissinergie ventriculară stângă de etiologie ischemică sau cu afectare miocardică difuză de altă cauză apar în timpul sistolei pulsații precordiale anormale. Acestea sunt localizate de obicei parasternal stâng, cu 1-2 spații intercostale mai sus de șocul apexian.

Pacienții cu insuficiență mitrală severă prezintă adeseori pulsații parasternale stângi, produse prin împingerea anterioară a ventriculului drept de către atriul stâng dilatat. În spațiul doi intercostal sunt adeseori vizibile și palpabile pulsațiile arterei pulmonare. Acestea indică de obicei hipertensiune pulmonară sau creșterea fluxului sangvin pulmonar.

Freamătele sunt vibrații palpabile cu frecvență joasă, asociate cu suflurile cardiace. Suflul sistolic de insuficiență mitrală poate fi palpat la apex. Dacă se plasează palma în regiunea precordială, freamătul de stenoză aortică o intersectează spre stânga, în timp ce freamătul de stenoză pulmonară are traiect spre regiunea cervicală dreaptă. În cazul defectului septal ventricular, freamătul este localizat de obicei în spațiile intercostale trei și patru, lângă marginea stângă a sternului.

Percuția permite determinarea poziției normale sau anormale a cordului, a stomacului și a ficatului.

AUSCULTAȚIA CARDIACĂ

Pentru ca în urma auscultației cardiace să se obțină cât mai multe informații, trebuie avute în vedere următoarele principii: (1) auscultația ar trebui efectuată într-o cameră liniștită, fără zgomot; (2) pentru rezultate optime, atenția trebuie concentrată asupra fazei ciclului cardiac în care este așteptată apariția evenimentului urmărit; (3) momentul producerii unui zgomot sau suflu cardiac poate fi determinat cu precizie dacă se ține cont de raportul acestuia cu alte evenimente observabile ale ciclului cardiac – pulsul carotidian, șocul apexian sau JVP.

ZGOMOTELE CARDIACE

Componentele principale ale zgomotelor cardiace sunt vibrații asociate cu accelerarea și decelerarea bruscă a sângelui în sistemul cardiovascular. Studiile în care s-au efectuat simultan ecocardiografie și fonocardiografie au arătat că primul și al doilea zgomot cardiac sunt produse în principal de închiderea valvelor atrioventriculare (AV) și respectiv semilunare. Intensitatea *primului zgomot cardiac* (S1) este influențată de (1) poziția foițelor valvulare mitrale la începutul sistolei ventriculare; (2) viteza creșterii presiunii intraventriculare stângi; (3) prezența sau absența afecțiunilor structurale ale valvei mitrale; și (4) volumul de țesut, aer sau fluid interpus între inimă și stetoscop. S1 este mai puternic dacă durata diastolei scade (de exemplu, tahicardie), fluxul AV crește (de exemplu, debit cardiac crescut sau timp de curgere AV prelungit din cauza stenozei mitrale) sau contracția atrială se produce imediat înaintea contracției ventriculare (fapt reflectat de prezența unui interval PR

scurt). Intensitatea mare a S1 în stenoza mitrală semnifică de obicei că foițele valvulare sunt pliabile și valva rămâne deschisă la începutul contracției izovolumetrice din cauza presiunii atriale stângi crescute. Atenuarea S1 poate fi determinată de transmiterea dificilă a sunetului prin peretele toracic, de creșterea lentă a presiunii intraventriculare stângi, de prelungirea intervalului PR sau de închiderea imperfectă a valvei din cauza modificărilor organice (de exemplu, insuficiență mitrală). De asemenea, intensitatea S1 scade atunci când foița valvulară mitrală anterioară este imobilă din cauza rigidității și a calcificării, chiar dacă stenoza mitrală este dominantă.

Împărțirea S1 în două componente cu tonalitate înaltă, separate printr-un interval de 10-30 ms, este un fenomen normal (Fig. 9-1A). Prima componentă corespunde în mod normal închiderii valvei mitrale, iar cea de-a doua închiderii valvei tricuspide. Dedublarea largă a S1 este cauzată cel mai frecvent de blocul complet de ramură dreaptă, care conduce la activarea întârziată a ventriculului drept.

Dedublarea celui de-al doilea zgomot cardiac

În inspirație, când accentuarea întoarcerii venoase conduce la creșterea volumului bătaie și a duratei ejecției ventriculului drept (întârziind astfel închiderea valvei pulmonare), acest zgomot (S2) se împarte în mod normal în componentele aortică (A2) și pulmonară (P2). P2 coincide cu incizura înregistrată pe curba de presiune a arterei pulmonare, care este separată de începerea scăderii presiunii ventriculare drepte printr-un interval numit *timp de așteptare* (*hangout time*), adică timpul dintre sfârșitul ejecției ventriculare și închiderea valvelor semilunare; se măsoară independent pentru valva pulmonară și valva aortică. Valoarea absolută a acestui interval reflectă rezistența patului vascular pulmonar. Intervalul este prelungit, iar dedublarea fiziologică a S2 este accentuată, în situațiile asociate cu supraîncărcare de volum a ventriculului drept și complianță păstrată a patului vascular pulmonar. Însă la pacienții cu rezistență vasculară pulmonară crescută timpul de așteptare scade marcat și dedublarea S2 devine strânsă. Când pacientul este ridicat, persistența dedublării în expirație (percepută cel mai bine în focarul pulmonar sau parasternal stânga) este de obicei patologică. Acest fenomen poate avea numeroase cauze: activare întârziată a ventriculului drept (bloc de ramură dreaptă), extrasistole ventriculare stângi, pacemaker montat la nivelul ventriculului stâng, prelungirea contracției ventriculare drepte secundară încărcării de presiune a ventriculului drept (de exemplu, embolie pulmonară, stenoză pulmonară), închidere întârziată a valvei pulmonare din cauza supraîncărcării de volum a ventriculului drept, secundară insuficienței ventriculare drepte, sau întârzierea închiderii valvei pulmonare datorită prelungirii timpului de așteptare prin scăderea rezistenței pulmonare (de exemplu, defect septal atrial).

În hipertensiunea pulmonară componenta P2 este puternică, iar dedublarea S2 poate fi strânsă, normală sau accentuată, în funcție de cauza hipertensiunii pulmonare, de rezistența vasculară pulmonară și prezența sau absența decompensării ventriculare drepte. Dedublarea persistentă în cursul expirației poate fi cauzată și de închiderea precoce a valvei aortice (de exemplu, insuficiență mitrală, defect septal ventricular). La pacienții cu defect septal atrial volumul de sânge care ajunge în atriul drept rămâne relativ constant în cursul ciclului respirator, deoarece volumul sangvin provenit din atriul stâng variază în sens invers volumului provenit din venele cave. Ca urmare, volumul și durata ejecției ventriculare drepte nu cresc semnificativ în inspirație, astfel încât nu apare accentuarea dedublării inspiratorii a S2. Acest fenomen, numit *dedublare fixă* a zgomotului 2, are valoare diagnostică ridicată.

Închiderea întârziată a valvei aortice poate face ca P2 să preceadă A2, fenomen numit dedublare inversă (paradoxală) a S2. În această situație dedublarea este maximă în expirație și se reduce în timpul inspirației, când închiderea valvei pulmonare este în mod normal întârziată. Cele mai frecvente cauze de dedublare inversă a S2 sunt blocul de ramură stângă și activarea întârziată a ventriculului stâng în cazul producerii unei extrasistole ventriculare drepte. Prelungirea duratei sistolei ventriculare stângi, care determină dedublare paradoxală a S2, poate fi cauzată și de obstrucția severă a fluxului aortic, prezența unui șunt aorto-pulmonar semnificativ, hipertensiunea arterială sistolică sau de cardiopatia ischemică asociată cu insuficiență ventriculară stângă. În mod normal P2 are intensitate mai mică decât A2 în spațiul doi intercostal stâng; când în acest focar intensitatea P2 este mai mare, aspectul este sugestiv pentru diagnosticul de hipertensiune pulmonară (făcând excepție pacienții cu defect septal atrial).

Zgomotele sistolice

Zgomotul de ejecție (ES) are tonalitate înaltă și se produce la începutul sistolei, urmând îndeaproape primul zgomot cardiac (Fig. 9-1B). Apare în prezența stenozei valvulare semilunare și în afecțiunile asociate cu dilatația aortei sau a arterei pulmonare. *Clacmentele mezosistolice* nu sunt produse de ejecția sângelui și uneori sunt însoțite de un suflu telesistolic; acestea indică de obicei prolapsul uneia sau a ambelor cuspe valvulare mitrale (Cap. 20). Aceste zgomote probabil apar deoarece cordajele tendinoase sunt inegale și se auscultă cel mai bine parasternal stânga și la apex. Clacmentele sistolice apar în general după zgomotul de ejecție.

Zgomotele diastolice

Clacmentul de deschidere (CD; OS = *opening snap*) (Fig. 9-11)este un zgomot protodiastolic scurt, cu tonalitate înaltă, produs de stenoza unei valve AV (cel mai frecvent valva mitrală). Se auscultă cel mai bine parasternal stânga inferior și radiază către baza cordului. Intervalul A2-CD este invers proporțional cu valoarea medie a presiunii atriale stângi și variază între 0,04 și 0,12 secunde. CDT (clacmentul de deschidere a valvei tricuspide) se produce mai târziu în diastolă decât CDM (clacmentul de deschidere a valvei mitrale) și

în general nu este decelabil. La pacienții cu mixom atrial se percepe uneori un clacment tumoral care poate fi confundat cu clacmentul de deschidere, însă are tonalitate mai joasă.

Al treilea zgomot cardiac (S3) (Fig. 9-1A) are tonalitate joasă și apare la 0,14-0,16 secunde după A2, fiind produs de terminarea umplerii ventriculare rapide. Este adeseori prezent la copiii sănătoși și la pacienții cu debit cardiac crescut. Însă prezența S3 după vârsta de 40 de ani indică de obicei disfuncție ventriculară, insuficiență valvulară AV sau alte afecțiuni care cresc viteza sau volumul umplerii ventriculare. S3 cardiac stâng se ascultă cel mai bine în timpul expirației, folosind clopotul stetoscopului plasat la apex, cu pacientul în decubit lateral stâng. S3 cardiac drept este cel mai bine perceput parasternal stânga sau imediat subxifoidian, fiind accentuat de inspirație. Zgomotul cardiac trei dispare adeseori după tratamentul eficace al insuficienței cardiace. La pacienții cu pericardită constrictivă (Cap. 22) apare adeseori un zgomot 3 precoce (la 0,10-0,12 secunde după A2) și cu tonalitate mai ridicată decât în mod normal (impact pericardic); în această situație cauza este efectul restrictiv al pericardului, care oprește brusc umplerea diastolică.

Al patrulea zgomot cardiac (S4) este un zgomot presistolic cu tonalitate joasă, produs de umplerea ventriculară realizată prin sistola atrială; se ascultă cel mai bine cu clopotul stetoscopului. S4 este absent la pacienții cu fibrilație atrială. Apare când scăderea complianței ventriculare crește rezistența la umplere; este frecvent la pacienții cu hipertensiune arterială sistemică, stenoză aortică, cardiomiopatie hipertrofică, ischemie cardiacă sau insuficiență mitrală acută. S4 poate fi decelat la majoritatea pacienților cu infarct miocardic acut și ritm sinusal. Intensitatea este maximă la apex, cu pacientul în decubit lateral stâng, iar în decubit dorsal crește dacă pacientul efectuează un ușor efort izotonic sau izometric. S4 cardiac drept este prezent la pacienți cu hipertrofie ventriculară dreaptă secundară stenozei pulmonare sau hipertensiunii pulmonare și se asociază adeseori cu unde *a* proeminente pe JVP. Chiar și în absența semnelor clinice, S4 apare frecvent când conducerea AV este întârziată. Incidența S4 audibil crește cu vârsta. Continuă să existe controverse în legătură cu semnificația clinică a S4 prezent la adulți fără alte semne de afectare cardiacă.

SUFLURILE CARDIACE

(Vezi și Cap. 10) Evaluarea pacientului cu un suflu cardiac depinde în mare măsură de caracteristicile suflului: intensitate, momentul apariției în ciclul cardiac, localizare, direcția în care radiază și răspunsul la diferite manevre fiziologice. Intensitatea suflurilor poate fi gradată de la I la VI. Un suflu de gradul I este atât de slab, încât poate fi perceput numai cu efort, suflurile de grad IV sunt însoțite de freamăt, iar suflurile de grad VI pot fi percepute chiar dacă stetoscopul nu vine în contact cu peretele toracic. Configurația unui suflu poate fi crescendo, decrescendo, crescendo-decrescendo (formă de diamant) sau platou (Fig. 9-4). Momentul debutului și momentul încetării suflului depind de perioada ciclului cardiac în care apare și respectiv dispare o diferență de presiune între două camere cardiace.

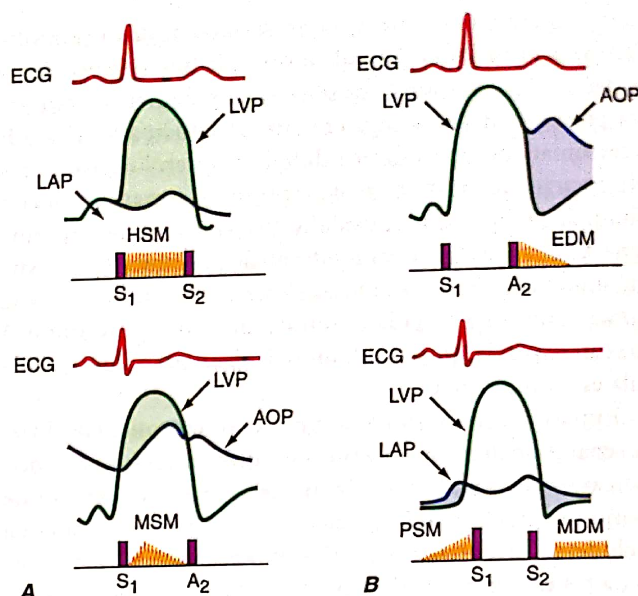


FIGURA 9-4
A. Reprezentare schematică a ECG-ului, a presiunii aortice (AOP), a presiunii ventriculare stângi (LVP) și a presiunii atriale stângi. Ariile hașurate indică diferența transvalvulară de presiune prezentă în timpul sistolei. HSM, suflu holosistolic; MSM, suflul mezosistolic. **B.** Reprezentare grafică a ECG-ului, a presiunii aortice (AOP), a presiunii ventriculare stângi (LVP) și a presiunii atriale stângi (LAP), cu ariile hașurate indicând diferența transvalvulară de presiune prezentă în timpul diastolei. EDM, suflu protodiastolic; PSM, suflu presistolic; MDM, suflu mezodiastolic.

Identificarea regiunii în care suflul se ascultă cel mai bine și a ariilor în care acesta radiază permite identificarea structurilor cardiace la nivelul cărora este generat suflul. De exemplu, suflul de stenoză aortică are intensitate maximă în spațiul doi intercostal drept și radiază pe arterele carotide. Prin contrast, suflul de insuficiență mitrală este maxim la apex, dar radiază parasternal stâng și la baza inimii când este afectată predominant cuspa valvulară mitrală posterioară și în direcție axilară și dorsală când leziunile sunt localizate predominant la foița valvulară anterioară.

Efectele intervențiilor fiziologice

Originea și semnificația unui suflu pot fi determinate mai precis dacă se observă modificările caracteristicilor acestuia în timpul manevrelor care produc modificări ale hemodinamicii cardiace (Tabelul 9-1).

Suflurile sistolice

Suflurile holosistolice (pansistolice)

Acestea sunt generate când există flux sangvin între două camere cardiace a căror diferență de presiune se menține pe toată durata sistolei (de exemplu, între ventriculul stâng și atriul stâng sau ventriculul drept). Gradientul de presiune apare la începutul contracției și persistă până când relaxarea este aproape completă. Ca urmare, suflurile

TABELUL 9-1

EFECTELE INTERVENȚIILOR FIZIOLOGICE ȘI FARMACOLOGICE ASUPRA INTENSITĂȚII SUFLURILOR ȘI A ZGOMOTELOR CARDIACE

Respirația De obicei inspirația intensifică suflurile sistolice produse de IT sau SP (organică sau funcțională), suflurile diastolice de ST sau IP, precum și S3 și S4 drepte. Suflurile și zgomotele cardiace stângi, precum și PES, devin mai intense în timpul expirației.

Manevra Valsalva Această manevră reduce durata și intensitatea majorității suflurilor. Fac excepție suflul sistolic de CMH, care se accentuează semnificativ, și suflul de PVM, care devine mai lung și adeseori mai puternic. După întreruperea manevrei Valsalva suflurile cardiace drepte revin la intensitatea inițială înaintea suflurilor cardiace stângi.

După ESV sau în prezența FA Suflurile produse de fluxul sangvin prin valvele semilunare normale sau stenozate cresc în intensitate după o ESV sau în ciclul care urmează unui ciclu cardiac lung la pacienții cu FA. Prin contrast, suflurile sistolice produse de insuficiența valvulară atrioventriculară nu se modifică, se atenuează (în disfuncția mușchilor papilari) sau devin mai scurte (PVM).

Modificări de poziție La trecerea în *ortostatism* majoritatea suflurilor scad în intensitate, făcând excepție suflul de CMH (care devine mai puternic) și cel de PVM (care devine mai lung și adeseori mai intens). *Adoptarea poziției ghemuit* intensifică majoritatea suflurilor, dar suflurile de CMH și PVM scad în intensitate și pot disparea. Aceleași rezultate se obțin și prin ridicarea pasivă a membrelor inferioare ale pacientului.

Efortul fizic În timpul efortului izotonic sau al efortului izometric submaximal (contracția brațelor), suflurile produse de fluxul sangvin prin valve normale sau stenozate (de exemplu, SP, SM) devin mai puternice. Contracția musculară crește, ca și intensitatea suflurilor de IM, DSV și IA. Însă în cazul efortului izometric aproape maximal, suflul de CMH se atenuează. Efortul fizic accentuează de obicei zgomotele S4 și S3 stângi, în special dacă acestea au ca substrat ischemia cardiacă.

Notă: IT, insuficiență tricuspidiană; ST, stenoză tricuspidiană; IP, insuficiență pulmonară; CMH, cardiomiopatie hipertrofică; PVM, prolaps de valvă mitrală; SP, stenoză pulmonară; SM, stenoză mitrală; IM, insuficiență mitrală; PES, zgomot de ejecție pulmonară; DSV, defect septal ventricular; IA, insuficiență aortică; ESV, extrasistolă ventriculară; FA, fibrilație atrială.

holosistolice debutează înainte de începutul ejecției aortice și în focarul de intensitate maximă apar concomitent cu S1 și dispar după S2. Afecțiunile caracterizate prin sufluri holosistolice sunt insuficiența mitrală, insuficiența tricuspidiană și defectul septal ventricular.

Suflul de insuficiență tricuspidiană asociată cu hipertensiune pulmonară este holosistolic și adeseori accentuat de inspirație. Acest tip de sufluri nu este prezent la toți pacienții cu insuficiență mitrală sau tricuspidiană. Adeseori, prezența unui grad redus de regurgitare valvulară (detectată prin ecografie Doppler color, Cap. 12) nu se asociază cu un suflu perceptibil.

Suflurile mezosistolice

Sunt numite și sufluri sistolice de ejecție. Au de obicei configurație crescendo-decrescendo și apar când sângele străbate tractul de ejecție aortic sau pulmonar (Fig. 9-4). Un astfel de suflu debutează la scurt timp după S1, când presiunea ventriculară crește suficient de mult pentru a deschide valva semilunară. Pe măsură ce viteza de ejecție crește, intensitatea sunetului devine mai puternică; atunci când ejecția se reduce, intensitatea scade. Suflul se termină înainte ca presiunea ventriculară să scadă suficient de mult pentru a permite închiderea valvei aortice sau pulmonare. Când valvele semilunare sunt normale, aceste sufluri pot fi produse de creșterea fluxului sangvin (cum se întâmplă în stările asociate cu debit cardiac crescut), dilatarea segmentelor vasculare supravalvulare sau de transmiterea crescută a zgomotelor cardiace (perete toracic subțire). Majoritatea suflurilor funcționale fără semnificație clinică sunt mezosistolice și au originea la nivelul tractului pulmonar de ejecție. De asemenea, un astfel de suflu poate fi cauzat de obstrucția valvulară sau subvalvulară la nivelul oricărui ventricul, intensitatea fiind proporțională cu mărimea fluxului sangvin.

Suflul de stenoză aortică este reprezentativ pentru suflurile mezodiastolice cu originea la nivelul cordului stâng. Localizarea și propagarea acestui suflu sunt influențate de direcția sângelui propulsat în aorta ascendentă. În *stenoza valvulară* suflul are intensitate maximă în spațiul doi intercostal drept și radiază la nivelul gâtului. Este posibil să dispară în dreptul sternului și să reapară la apex, existând astfel riscul de stabilire a diagnosticului de insuficiență mitrală (fenomen Gallavardin). În cardiomiopatia hipertrofică suflul mezosistolic are originea în cavitatea ventriculară stângă și, de obicei, intensitatea este maximă parasternal stânga inferior și la apex, fără iradiere semnificativă pe arterele carotide. Când cuspele valvulare aortice sunt imobile (calcificate), zgomotul de închidere a valvei aortice (A2) este atenuat și inaudibil, astfel încât durata și configurația suflului sunt dificil de stabilit.

Semnificația suflurilor mezosistolice depinde de vârsta pacientului și localizarea focarului de intensitate maximă. Astfel, la un adult tânăr cu perete toracic subțire și viteză de ejecție crescută prezența unui suflu mezosistolic de intensitate scăzută sau moderată și decelabil numai în focarul pulmonar este în general fără semnificație clinică, în timp ce un suflu mai puternic prezent în focarul aortic poate indica prezența stenozei aortice congenitale. La pacienții vârstnici suflurile pulmonare sunt rare, pe când suflurile sistolice aortice sunt frecvente și pot fi cauzate de dilatația aortei, stenoză valvulară aortică semnificativă sau îngroșare non-stenotică a cuspelor valvulare aortice. Suflurile mezosistolice aortice și pulmonare se intensifică în ciclul cardiac care urmează unei extrasistole ventriculare, în timp ce suflul produs de insuficiența mitrală rămâne la fel sau se atenuează. Ecocardiografia este utilă pentru a diferenția un suflu funcțional cu intensitate crescută de un suflu produs prin stenoză valvulară congenitală sau dobândită.

Suflurile protosistolice

Aceste sufluri debutează odată cu primul zgomot cardiac și se termină la jumătatea sistolei. În *defectul septal ventricular*

TABELUL 9-1

EFECTELE INTERVENȚIILOR FIZIOLOGICE ȘI FARMACOLOGICE ASUPRA INTENSITĂȚII SUFLURILOR ȘI A ZGOMOTELOR CARDIACE

Respirația De obicei inspirația intensifică suflurile sistolice produse de IT sau SP (organică sau funcțională), suflurile diastolice de ST sau IP, precum și S3 și S4 drepte. Suflurile și zgomotele cardiace stângi, precum și PES, devin mai intense în timpul expirației.

Manevra Valsalva Această manevră reduce durata și intensitatea majorității suflurilor. Fac excepție suflul sistolic de CMH, care se accentuează semnificativ, și suflul de PVM, care devine mai lung și adeseori mai puternic. După întreruperea manevrei Valsalva suflurile cardiace drepte revin la intensitatea inițială înaintea suflurilor cardiace stângi.

După ESV sau în prezența FA Suflurile produse de fluxul sangvin prin valvele semilunare normale sau stenozate cresc în intensitate după o ESV sau în ciclul care urmează unui ciclu cardiac lung la pacienții cu FA. Prin contrast, suflurile sistolice produse de insuficiența valvulară atrioventriculară nu se modifică, se atenuează (în disfuncția mușchilor papilari) sau devin mai scurte (PVM).

Modificări de poziție La trecerea în *ortostatism* majoritatea suflurilor scad în intensitate, făcând excepție suflul de CMH (care devine mai puternic) și cel de PVM (care devine mai lung și adeseori mai intens). *Adoptarea poziției ghemuit* intensifică majoritatea suflurilor, dar suflurile de CMH și PVM scad în intensitate și pot dispărea. Aceleași rezultate se obțin și prin ridicarea pasivă a membrelor inferioare ale pacientului.

Efortul fizic În timpul efortului izotonic sau al efortului izometric submaximal (contracția brațelor), suflurile produse de fluxul sangvin prin valve normale sau stenozate (de exemplu, SP, SM) devin mai puternice. Contracția musculară crește, ca și intensitatea suflurilor de IM, DSV și IA. Însă în cazul efortului izometric aproape maximal, suflul de CMH se atenuează. Efortul fizic accentuează de obicei zgomotele S4 și S3 stângi, în special dacă acestea au ca substrat ischemia cardiacă.

Notă: IT, insuficiență tricuspidiană; ST, stenoză tricuspidiană; IP, insuficiență pulmonară; CMH, cardiomiopatie hipertrofică; PVM, prolaps de valvă mitrală; SP, stenoză pulmonară; SM, stenoză mitrală; IM, insuficiență mitrală; PES, zgomot de ejecție pulmonară; DSV, defect septal ventricular; IA, insuficiență aortică; ESV, extrasistolă ventriculară; FA, fibrilație atrială.

holosistolice debutează înainte de începutul ejecției aortice și în focarul de intensitate maximă apar concomitent cu S1 și dispar după S2. Afecțiunile caracterizate prin sufluri holosistolice sunt insuficiența mitrală, insuficiența tricuspidiană și defectul septal ventricular.

Suflul de insuficiență tricuspidiană asociată cu hipertensiune pulmonară este holosistolic și adeseori accentuat de inspirație. Acest tip de sufluri nu este prezent la toți pacienții cu insuficiență mitrală sau tricuspidiană. Adeseori, prezența unui grad redus de regurgitare valvulară (detectată prin ecografie Doppler color, Cap. 12) nu se asociază cu un suflu perceptibil.

Suflurile mezosistolice

Sunt numite și sufluri sistolice de ejecție. Au de obicei configurație crescendo-decrescendo și apar când sângele străbate tractul de ejecție aortic sau pulmonar (Fig. 9-4). Un astfel de suflu debutează la scurt timp după S1, când presiunea ventriculară crește suficient de mult pentru a deschide valva semilunară. Pe măsură ce viteza de ejecție crește, intensitatea sunetului devine mai puternică; atunci când ejecția se reduce, intensitatea scade. Suflul se termină înainte ca presiunea ventriculară să scadă suficient de mult pentru a permite închiderea valvei aortice sau pulmonare. Când valvele semilunare sunt normale, aceste sufluri pot fi produse de creșterea fluxului sangvin (cum se întâmplă în stările asociate cu debit cardiac crescut), dilatarea segmentelor vasculare supravalvulare sau de transmiterea crescută a zgomotelor cardiace (perete toracic subțire). Majoritatea suflurilor funcționale fără semnificație clinică sunt mezosistolice și au originea la nivelul tractului pulmonar de ejecție. De asemenea, un astfel de suflu poate fi cauzat de obstrucția valvulară sau subvalvulară la nivelul oricărui ventricul, intensitatea fiind proporțională cu mărimea fluxului sangvin.

Suflul de stenoză aortică este reprezentativ pentru suflurile mezodiastolice cu originea la nivelul cordului stâng. Localizarea și propagarea acestui suflu sunt influențate de direcția sângelui propulsat în aorta ascendentă. În *stenoza valvulară* suflul are intensitate maximă în spațiul doi intercostal drept și radiază la nivelul gâtului. Este posibil să dispară în dreptul sternului și să reapară la apex, existând astfel riscul de stabilire a diagnosticului de insuficiență mitrală (fenomen Gallavardin). În cardiomiopatia hipertrofică suflul mezosistolic are originea în cavitatea ventriculară stângă și, de obicei, intensitatea este maximă parasternal stânga inferior și la apex, fără iradiere semnificativă pe arterele carotide. Când cuspele valvulare aortice sunt imobile (calcificate), zgomotul de închidere a valvei aortice (A2) este atenuat și inaudibil, astfel încât durata și configurația suflului sunt dificil de stabilit.

Semnificația suflurilor mezosistolice depinde de vârsta pacientului și localizarea focarului de intensitate maximă. Astfel, la un adult tânăr cu perete toracic subțire și viteză de ejecție crescută prezența unui suflu mezosistolic de intensitate scăzută sau moderată și decelabil numai în focarul pulmonar este în general fără semnificație clinică, în timp ce un suflu mai puternic prezent în focarul aortic poate indica prezența stenozei aortice congenitale. La pacienții vârstnici suflurile pulmonare sunt rare, pe când suflurile sistolice aortice sunt frecvente și pot fi cauzate de dilatația aortei, stenoză valvulară aortică semnificativă sau îngroșare non-stenotică a cuspelor valvulare aortice. Suflurile mezosistolice aortice și pulmonare se intensifică în ciclul cardiac care urmează unei extrasistole ventriculare, în timp ce suflul produs de insuficiența mitrală rămâne la fel sau se atenuează. Ecocardiografia este utilă pentru a diferenția un suflu funcțional cu intensitate crescută de un suflu produs prin stenoză valvulară congenitală sau dobândită.

Suflurile protosistolice

Aceste sufluri debutează odată cu primul zgomot cardiac și se termină la jumătatea sistolei. În *defectul septal ventricular*

larg asociat cu hipertensiune pulmonară, șuntul stânga-dreapta se atenuează sau chiar dispare la sfârșitul sistolei, astfel încât suflul înregistrat este protosistolic. Un suflu similar poate apărea în cazul *defectelor septale ventriculare de dimensiuni mici, localizate în porțiunea musculară a septului*. Prezența unui suflu presistolic este întâlnită și în *insuficiența tricuspidiană apărută la pacienți fără hipertensiune pulmonară*, o leziune frecventă în cazul consumatorilor de droguri care dezvoltă endocardită infecțioasă. La pacienții cu insuficiență mitrală acută și complianță redusă a atriului stâng, cu undă *v* amplă pe curba de presiune atrială stângă, apare un suflu presistolic de intensitate crescută, care se atenuează pe măsură ce gradientul de presiune între ventriculul stâng și atriul stâng scade în cursul sistolei (Cap. 20).

Suflurile telesistolice

Acestea sunt sufluri apicale cu intensitate scăzută sau moderată și tonalitate înaltă, care debutează mult după începerea ejecției și nu se suprapun cu zgomotele cardiace. Substratul este probabil reprezentat de disfuncția mușchilor papilari secundară infarctului sau ischemiei miocardice, sau distorsiunii acestora în urma dilatării ventriculare stângi. Pot fi prezente numai în timpul episoadelor anginoase, dar apar frecvent la pacienții cu infarct miocardic sau afectare miocardică difuză. Suflurile telesistolice care urmează unui clacment mezosistolic sunt produse de regurgitarea mitrală prezentă către sfârșitul sistolei la pacienții cu prolaps de valvă mitrală (Cap. 20).

Suflurile diastolice

Suflurile protodiastolice

Suflurile de acest tip debutează concomitent cu S2 sau imediat după acesta, când presiunea intraventriculară scade suficient față de presiunea din aortă sau artera pulmonară. Suflurile de insuficiență aortică sau insuficiență pulmonară au tonalitate înaltă și configurație decrescendo, deoarece volumul și viteza regurgitației scad progresiv în cursul diastolei. În insuficiența aortică suflul diastolic este dificil de perceput dacă nu este căutat în mod special prin aplicarea fermă a diafragmei stetoscopului parasternal stânga, în timp ce pacientul stă aplecat înainte și efectuează apnee teleexpiratorie. Intensitatea acestui suflu poate fi mărită prin creșterea bruscă a presiunii arteriale (de exemplu, rugând pacientul să efectueze un efort izometric, cum ar fi încordarea brațelor).

Suflurile mezodiastolice

Sunt sufluri cu originea la nivelul valvelor mitrală sau tricuspidă, apar în timpul umplerii ventriculare rapide și au la bază disproporția între diametrul orificiului valvular și mărimea fluxului sangvin. Chiar și în stenozele AV ușoare intensitatea este relativ ridicată (III/VI) atunci când fluxul transvalvular este normal sau crescut. În schimb, dacă debitul cardiac scade marcat, suflurile devin foarte atenuate sau chiar dispar, chiar dacă există stenoză severă. În caz de obstrucție importantă suflul are durată crescută și aceasta se corelează mai bine decât intensitatea cu severitatea stenozei.

În stenoza mitrală, suflul mezodiastolic cu tonalitate joasă apare în mod caracteristic după CDM. Acest suflu ar trebui căutat în mod specific prin plasarea clopotului stetoscopului în dreptul șocului apexian, care se palpează cel mai bine cu pacientul culcat pe partea stângă. Adeseori, suflul de stenoză mitrală este prezent numai la apex și crește în intensitate dacă pacientul în decubit dorsal depune puțin efort. În caz de stenoză tricuspidiană suflul este localizat într-o zonă relativ limitată, situată parasternal stânga, și se accentuează în inspirație.

Suflurile mezodiastolice pot fi produse la nivelul valvei mitrale în caz de insuficiență mitrală, persistență de canal arterial sau defect septal ventricular, iar la nivelul valvei tricuspide la pacienții cu insuficiență tricuspidiană sau defect septal atrial. Aceste sufluri sunt determinate de fluxul transvalvular foarte rapid, urmează de obicei după S3 și se asociază în general cu șunt stânga-dreapta important sau cu insuficiență AV severă.

În insuficiența aortică acută severă, presiunea ventriculară stângă diastolică poate depăși presiunea din atriul stâng, ceea ce produce un suflu asociat „insuficienței mitrale diastolice". La pacienții cu insuficiență aortică cronică severă este adeseori decelabil un suflu mezodiastolic sau presistolic (numit suflu Austin-Flint). Se pare că acesta este produs de foița anterioară a valvei mitrale, care vibrează atunci când sângele pătrunde în ventriculul stâng simultan din aortă și din atriul stâng.

Suflurile presistolice

Sunt sufluri care apar numai în ritm sinusal, fiind produse de umplerea ventriculară realizată prin contracția atrială. De obicei au ca substrat stenoza AV și seamănă cu uruitura produsă în timpul umplerii mezodiastolice, dar intensitatea lor este crescendo și culminează printr-un zgomot 1 puternic. Suflul presistolic corespunde unui gradient AV, care poate fi minim până în momentul contracției atriului drept sau stâng. Acesta este semnul cel mai caracteristic al stenozei tricuspidiene la pacienții cu ritm sinusal. Ocazional, sufluri mezodiastolice sau presistolice similare celor din stenoza mitrală sau tricuspidiană apar în prezența unui *mixom atrial* drept sau stâng.

Suflurile continue

Acestea debutează în sistolă, ating intensitatea maximă aproape de S2 și continuă în prima parte a diastolei sau pe toată durata acesteia. Au ca substrat comunicarea între o zonă cu presiune ridicată și una cu presiune scăzută, cu apariția unui flux sangvin ce persistă până la sfârșitul sistolei și începutul diastolei. *Persistența de canal arterial* se asociază cu un suflu continuu atât timp cât presiunea din artera pulmonară rămâne mult mai mică decât presiunea aortică. În caz de hipertensiune pulmonară componenta diastolică a suflului poate dispărea, în timp ce componenta sistolică persistă. Conexiunile vasculare realizate chirurgical și anastomoza între arterele subclavie și pulmonară sunt uneori

însoţite de sufluri similare celor produse de persistenţa canalului arterial.

Suflurile continue pot fi cauzate de prezenţa congenitală sau dobândită a unor *fistule arteriovenoase sistemice* sau *coronariene*, de originea anormală a arterei coronare stângi la nivelul arterei pulmonare sau de existenţa unei *comunicări între sinusul Valsalva şi partea dreaptă a cordului*. Suflurile asociate cu *fistulele arteriovenoase pulmonare* pot fi continue, dar de obicei apar numai în sistolă. De asemenea, sufluri continue pot fi prezente în cazul modificărilor arteriale constrictive care afectează circulaţia sistemică (de exemplu, artera renală) sau pulmonară, când între cele două segmente vasculare care încadrează obstacolul persistă în permanenţă o diferenţă marcată de presiune. În caz de *coarctaţie de aortă* poate fi prezent un suflu continuu la nivel dorsal, iar *embolia pulmonară* se poate asocia cu sufluri continue localizate la nivelul vaselor parţial obstruate.

„Suflul mamar" poate fi sistolic sau continuu, dar nu are semnificaţie clinică şi este uneori prezent în ultima parte a sarcinii şi devreme în cursul perioadei postpartum. Murmurul venos cervical este un suflu continuu audibil de obicei în partea medială a fosei supraclaviculare drepte, cu pacientul ridicat. Murmurul are intensitate mai mare în diastolă şi dispare imediat dacă vena jugulară internă ipsilaterală este comprimată. Când acest murmur are intensitate mai mare şi radiază în zona subclaviculară, există riscul de confuzie cu persistenţa de canal arterial.

Frecătura pericardică

(vezi şi Cap. 22) Este un zgomot aspru care include componente presistolice, sistolice şi protodiastolice variabile; când este prezent numai în sistolă, există riscul de confuzie cu un suflu cardiac sau cu un zgomot extracardiac. Frecătura pericardică se evaluează cel mai bine cu pacientul ridicat şi aplecat înainte, fiind mai accentuată în expiraţie.

BIBLIOGRAFIE

BRAUNWALD E., PERLOFF J. K.: Physical examination of the heart and circulation, în *Braunwald's Heart Disease*, 7th ed, D Zipes et al. (eds). Philadelphia, Saunders, 2005.

GOSWAMI M. J. et al.: The history, physical examination and cardiac auscultation, în *Hurst's The Heart Manual of Cardiology*, 11th ed, R.A. O'Rourke et al. (eds). New York, McGraw Hill, 2006.

JAVHAR S.: The demise of the physical exam. *N Engl J Med*, 354:548, 2006.

MARKEL H.: The stethoscope and the art of listening. *N Engl J Med*, 354:551, 2006.

O'ROURKE R. A.:Approach to a patient with a heart murmur, in *Primary Cardiology*, 2d ed, E. Braunwald, L. Goldman (eds). Philadelphia, Saunders, 2003.

PERLOFF J.K. (ed): *Physical Examination of the Heart and Circulation*, 3d ed. Philadelphia, Saunders, 2000.

VLACHOPOULOUS C., O'ROURKE M.F.: Genesis of the normal and abnormal arterial pulse. *Curr Probl Cardiol*, 25:297, 2000.

CAPITOLUL 10

ABORDAREA PACIENTULUI CU UN SUFLU CARDIAC

Patrick T. O'Gara ■ Eugene Braunwald

Diagnosticul diferențial al unui suflu cardiac începe prin evaluarea atentă a principalelor sale caracteristici și a răspunsului la diverse manevre. Anamneza, contextul clinic și manifestările clinice asociate oferă indicii suplimentare în funcție de care se stabilește semnificația suflurilor cardiace. După finalizarea acestor etape inițiale se folosesc metode neinvazive de evaluare pentru a clarifica restul ambiguităților și a obține informații anatomice și fiziologice suplimentare, ce ar putea avea impact asupra strategiei terapeutice. Identificarea cu acuratețe a unui suflu cardiac conduce la decizii precum trimitere la un specialist cardiolog pentru evaluare, inițiere a tratamentului antibiotic pentru profilaxia reumatismului articular acut și recomandarea de limitare a anumitor forme de activitate.

Suflurile cardiace sunt cauzate de vibrații audibile produse de turbulența crescută generată de circulația accelerată a sângelui printr-un orificiu valvular normal sau anormal, de trecerea sângelui printr-un orificiu valvular îngustat sau neregulat către un vas dilatat sau o cavitate dilatată sau de fluxul sangvin retrograd apărut din cauza incompetenței valvulare, a unui defect septal ventricular sau a persistenței ductului arterial. Clasificarea suflurilor cardiace se realizează în mod tradițional în funcție de momentul producerii lor în cursul ciclului cardiac (**Figura 10-1**). *Suflurile sistolice* debutează odată cu primul zgomot cardiac (S_1) sau după producerea acestuia și se termină odată cu componenta aortică (A_2) sau pulmonară (P_2) a celui de-al doilea zgomot cardiac (S_2) sau înaintea acestuia, în funcție de localizarea sursei (inima stângă sau respectiv inima dreaptă). *Suflurile diastolice* încep odată cu componenta corespunzătoare a zgomotului S_2 (sau după producerea acesteia) și se termină la momentul producerii S_1 sau înainte de acesta. *Suflurile continue* nu sunt limitate la niciuna dintre fazele ciclului cardiac, ci debutează devreme în cursul sistolei și persistă inclusiv după producerea S_2 pe toată durata diastolei sau doar a unei părți din diastolă. Localizarea exactă a suflurilor cardiace în cadrul ciclului cardiac reprezintă prima etapă în identificarea lor. Diferențierea între S_1 și S_2 – deci între sistolă și diastolă – reprezintă de obicei un proces simplu, însă poate fi dificilă la pacienții cu tahiaritmii – situații în care zgomotele cardiace pot fi identificate prin palparea simultană a pulsului arterial carotidian. Panta ascendentă a pulsului apare imediat după S_1.

DURATĂ

Durata unui suflu cardiac depinde de perioada ciclului cardiac în cursul căreia există o diferență de presiune între două cavități cardiace, între ventriculul stâng și aortă, între ventriculul drept și artera pulmonară sau între maril

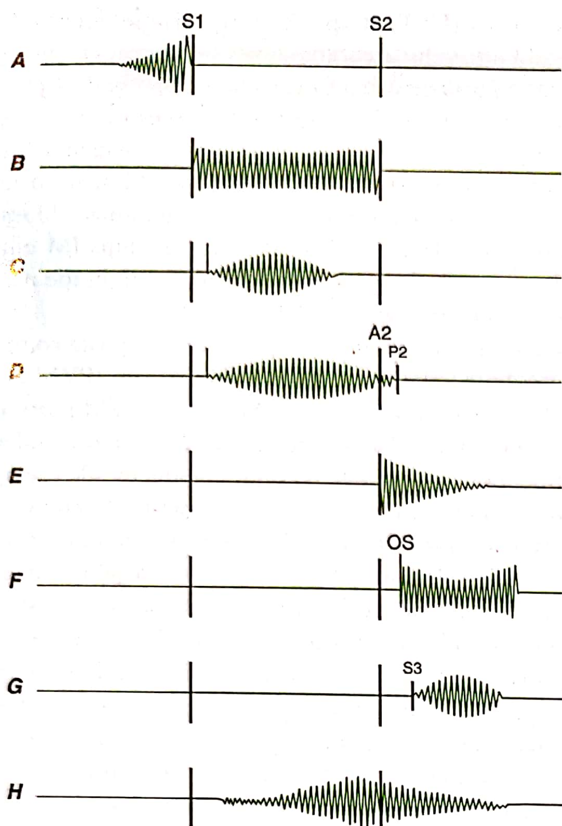


FIGURA 10-1

Diagramă care ilustrează principalele sufluri cardiace. ***A***. Suflu presistolic de stenoză mitrală sau tricuspidiană. ***B***. Suflu holosistolic (pansistolic) de insuficiență mitrală sau tricuspidiană sau de defect septal ventricular. ***C***. Suflu de ejecție aortică debutat cu un clic de ejecție și atenuat înainte de al doilea zgomot cardiac. ***D***. Suflu sistolic de stenoză pulmonară, care din cauza închiderii întârziate a valvei pulmonare se prelungeşte dincolo de componenta aortică a zgomotului doi cardiac. ***E***. Suflu diastolic aortic sau pulmonar. ***F***. Suflu diastolic lung de stenoză mitrală, produs după un clic de deschidere. ***G***. Influx mezodiastolic scurt produs după al treilea zgomot cardiac. ***H***. Suflu continuu de canal arterial persistent. *(Adaptat după P. Wood, Diseases of the Heart and Circulation, London, Eyre & Spottiswood, Ltd.,1968.)*

vase. Magnitudinea și variabilitatea acestui gradient de presiune determină viteza sângelui, gradul de turbulență și deci frecvența, configurația și intensitatea suflului. Suflul diastolic din insuficiența aortică (IA) are frecvență înaltă și caracter aspirativ, în timp ce suflul de stenoză mitrală (SM) – corespunzător unui gradient de presiune diastolică între atriul stâng și ventriculul stâng – are frecvență joasă și este perceput ca o uruitură cu pâlnia stetoscopului. Frecvența componentelor unui suflu cardiac variază în funcție de locul auscultației. Suflul sistolic aspru de stenoză aortică (SA) este mai înalt și are puritate acustică mai mare la apex, un fenomen numit *efect Gallavardin*. Unele sufluri au caracter distinct sau neobişnuit, cum ar fi zgomotul „fluierat" perceput la unii pacienți cu insuficiență mitrală (IM) secundară prolapsului de valvă mitrală (PVM).

Configurația unui suflu cardiac poate fi crescendo, decrescendo, crescendo-decrescendo sau în platou. Configurația decrescendo a suflului de IA cronică (Fig. 10-1*E*) este explicată de scăderea progresivă a gradientului de presiune diastolic existent între aortă și ventriculul stâng. Configurația crescendo-decrescendo a suflului de SA reflectă variațiile gradientului de presiune sistolic dintre ventriculul stâng și aortă în cursul ejecției, pe când configurația în platou a suflului de IM cronică de etiologie reumatică (Fig. 10-1*B*) corespunde unei diferențe de presiune mari și aproape constante între ventriculul stâng și atriul stâng.

INTENSITATE

Intensitatea unui suflu cardiac este evaluată pe o scală de la 1 la 6 (sau I-VI). Suflurile de grad 1 sunt foarte fine și pot fi percepute doar cu efort. Un suflu de gradul 2 se aude ușor, însă are intensitate scăzută. Suflurile de gradul 3 sunt puternice, dar fără a fi însoțite de freamăt decelabil prin palpare în punctul de intensitate maximă. Un suflu de gradul 4 are intensitate foarte mare și este însoțit de freamăt. Suflurile de gradul 5 sunt suficient de intense pentru a fi auzite doar cu marginea stetoscopului în contact cu toracele, în timp ce un suflu de gradul 6 este atât de puternic încât poate fi perceput cu stetoscopul ținut la mică distanță de torace, fără contact cu acesta. Suflurile de grad 3 sau cu intensitate mai mare indică de obicei prezența unei afectări structurale cardiace importante și sunt determinate de circulația cu viteză crescută a sângelui în zona unde sunt produse. De exemplu, defectele septale ventriculare (DSV) de mici dimensiuni sunt însoțite de sufluri sistolice de grad 4 sau chiar mai mare, cauzate de propulsia sângelui cu viteză înaltă din ventriculul stâng în ventriculul drept. Situațiile în care sângele circulă cu viteză redusă – cum ar fi șuntul stânga-dreapta printr-un defect septal atrial (DSA) – sunt de obicei silențioase. Intensitatea unui suflu cardiac este scăzută de orice proces care mărește distanța dintre sursa intracardiacă și stetoscopul aplicat pe peretele toracic, cum ar fi obezitate, boală pulmonară obstructivă sau revărsat pericardic abundent. Intensitatea unui suflu poate fi de asemenea înșelătoare când debitul cardiac este mult scăzut.

LOCALIZARE ȘI IRADIERE

Determinarea localizării și a iradierii unui suflu facilitează identificarea lui cu acuratețe (Fig. 10-2). Suflurile incidentale – cum ar fi clicurile sistolice și pocniturile diastolice sau anomaliile zgomotelor S_1 și S_2 – oferă indicii suplimentare. Evaluarea atentă a caracteristicilor suflului și a altor zgomote cardiace în cursul ciclului respirator, împreună cu efectuarea unor manevre simple la patul bolnavului când acestea sunt indicate, completează auscultația. Despre aceste caracteristici – precum și despre recomandarea altor investigații – se discută mai jos în contextul suflurilor cardiace specifice sistolice, diastolice și continue (**Tabelul 10-1**).

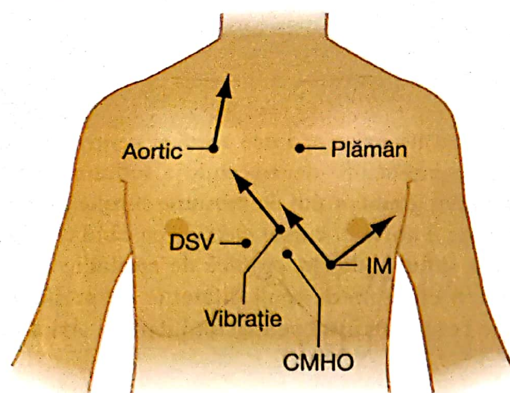


FIGURA 10-2
Focarele de intensitate maximă și zonele de iradiere pentru cinci sufluri sistolice izolate. CMHO, cardiomiopatie hipertrofică obstructivă; IM, insuficiență mitrală; Pulm, stenoză pulmonară; Aortic, stenoză aortică; DSV, defect septal ventricular. *(Adaptat după J. B. Barlow, Perspectives on the Mitral Valve, Philadelphia, F.A. davis, 1987, p. 140.)*

SUFLURI CARDIACE SISTOLICE

Sufluri protosistolice

Suflurile protodiastolice încep odată cu S_1 și persistă un interval variabil de timp, terminându-se cu mult înainte de S_2. Au relativ puține cauze. *IM acută severă* instalată la un pacient cu atriu stâng de dimensiuni normale, relativ necompliant, se manifestă printr-un suflu protosistolic decrescendo perceput cel mai bine în dreptul șocului apexian sau imediat medial de acesta. Aceste caracteristici reflectă atenuarea progresivă în cursul sistolei a gradientului de presiune existent între ventriculul stâng și atriul stâng, datorită creșterii rapide a presiunii atriale stângi în urma încărcării brușe de volum a cavității neadaptate – situație care contrastează puternic cu caracteristicile auscultatorii ale IM cronice. Situațiile clinice în care apare IM severă acută includ: (1) rupere de mușchi papilar care complică un infarct miocardic (IM) acut (Cap. 35), (2) rupere de cordaje tendinoase în contextul bolii valvulare mitrale mixomatoase (PVM, Cap. 20), (3) endocardită infecțioasă (Cap. 25) și (4) traumatisme contuzive ale peretelui toracic.

IM acută severă cauzată de ruperea unui mușchi papilar apare de obicei în urma unui IM inferior, posterior sau lateral, la 2-7 zile după prezentarea inițială. Este anunțată frecvent de durere toracică, hipotensiune și edem pulmonar, iar suflul este absent în până la 50% din cazuri. Mușchiul papilar postero-medial este afectat de 6-10 ori mai frecvent decât mușchiul papilar antero-lateral. Suflul trebuie diferențiat de cel asociat cu ruperea post-IM a septului ventricular, care la aproape toți pacienții este însoțit de un freamăt sistolic situat la marginea stângă a sternului și are durată holosistolică. Apariția unui suflu cardiac nou după IM reprezintă o indicație pentru ecocardiografie transtoracică (ETT) (Cap. 12), care permite determinarea la patul bolnavului a etiologiei și a semnificației fiziopatologice. Diferențierea între IM acută și ruptura de sept ventricular se poate realiza și prin cateterizarea inimii drepte, determinarea secvențială a saturațiilor în oxigen și analiza undelor de presiune (la pacienții cu IM apare o undă *v* înaltă pe curba presiunii arteriale pulmonare blocate). Complicațiile de această natură care apar după IM impun stabilizare medicală agresivă și reprezintă o indicație pentru reparare chirurgicală.

Ruptura spontană de cordaje tendinoase poate complica evoluția bolii valvulare mitrale mixomatoase (PVM), cauzând IM acută suprapusă peste IM cronică. PVM poate apărea ca fenomen izolat sau leziunea reprezintă o manifestare a unei boli generalizate de țesut conjunctiv (de exemplu, sindrom Marfan). IM acută severă cauzată de endocardită infecțioasă apare în urma distrugerii țesutului care compune foițele valvulare și/sau a ruperii cordajelor valvulare. Traumatismele toracice contuzive sunt de obicei evidente, însă aspectul clinic poate fi înșelător de normal. Acestea pot provoca contuzii și ruperi de mușchi papilari, desprindere de cordaje sau avulsiune de foițe valvulare. ETT este indicată în toate cazurile în care se suspectează diagnosticul de IM acută severă, cu scopul de a defini mecanismul și severitatea bolii, a evalua volumul ventriculului stâng și funcția sistolică a acestuia și a determina dacă este indicată o intervenție chirurgicală de reparare valvulară.

Un DSV muscular congenital de mici dimensiuni (Cap. 19) poate fi asociat cu suflu protosistolic. Defectul se închide progresiv în cursul contracției septale și astfel suflul apare doar la începutul sistolei. Este localizat la marginea stângă a sternului (Fig. 10-2) și de obicei are intensitate grad 4 sau 5. Semnele de hipertensiune pulmonară sau supraîncărcare de volum a ventriculului stâng sunt absente. DSV mari și necorectate – care de obicei afectează porțiunea membranoasă a septului – pot cauza hipertensiune pulmonară. Suflul asociat cu șuntul stânga-dreapta, care inițial era holosistolic, devine limitat la prima parte a sistolei pe măsură ce creșterea rezistenței vasculare pulmonare conduce la mărirea bruscă a presiunii în ventriculul drept și la atenuarea gradientului de presiune interventricular în restul duratei ciclului cardiac. În astfel de situații pot predomina semnele de hipertensiune pulmonară (impuls ventricular drept, S_2 puternic și cu o singură componentă sau cu două componente foarte apropiate). Suflul se auscultă cel mai bine la marginea stângă a sternului, însă este mai moale. Suspiciunea de DSV reprezintă o indicație de ETT.

Insuficiența tricuspidiană (IT) cu presiune arterială pulmonară normală – precum cea care apare în endocardita infecțioasă – poate produce un suflu protosistolic. Acest suflu este fin (grad 1 sau 2), se auscultă cel mai bine în partea inferioară a marginii stângi a sternului și crește în intensitate în cursul inspirației (semn Carvallo). Pe traseul care înregistrează presiunea pulsului venos jugular (PVJ) se observă unde „*c-v*“ de regurgitare. IT apărută în acest context nu se asociază cu semne de insuficiență cardiacă dreaptă.

TABELUL 10-1

CAUZELE PRINCIPALE ALE SUFLURILOR CARDIACE

SUFLURI SISTOLICE

Sufluri protosistolice
- **Mitrale**
- IM acută
- DSV
- Muscular
- Nerestrictiv cu hipertensiune pulmonară
- **Tricuspidiene**
- IT cu presiune arterială pulmonară normală

Sufluri mezosistolice
- **Aortice**
- Obstructiv
- Supravalvular – stenoză aortică supravalvulară, coarctație de aortă
- Valvular – SA și scleroză aortică
- Subvalvular – discret, în tunel, sau CMHO
- Flux crescut, stări hiperkinetice, IA, bloc atrioventricular complet
- Dilatație a aortei ascendente, aterom, aortită
- **Pulmonare**
- Obstructiv
- Supravalvular – stenoză de arteră pulmonară
- Valvular – stenoză de valvă pulmonară
- Subvalvular – stenoză infundibulară (dinamică)
- Flux crescut, stări hiperkinetice, șunt stânga-dreapta (de exemplu, DSA)
- Dilatație a arterei pulmonare

Sufluri telesistolice
- **Mitrale**
- PVM, ischemie miocardică acută
- **Tricuspidiene**
- PVT

Sufluri holosistolice
- Insuficiență valvulară atrioventriculară (IM, IT)
- Șunt stânga-dreapta la nivel ventricular (DSV)

SUFLURI DIASTOLICE

Sufluri protodiastolice
- **Insuficiență aortică**
- Valvulară: congenitale (bicuspidie valvulară), deformare reumatică, endocardită, prolaps, traumatisme, post-valvulotomie
- Dilatație a inelului valvular, disecție aortică, ectazie de inel aortic, degenerare chistică a tunicii medii, hipertensiune arterială, spondilită anchilozantă
- Lărgire a comisurilor: sifilis
- **Insuficiență pulmonară**
- Valvulară: post-valvulotomie, endocardită, reumatism articular acut, sindrom carcinoid
- Dilatație a inelului valvular: hipertensiune pulmonară; sindrom Marfan
- Congenitală: izolată sau asociată cu tetralogie Fallot, DSV, stenoză pulmonară

Sufluri mezodiastolice
- **Mitrale**
- Stenoză mitrală
- Suflu Carey-Coombs (suflu apical mezodiastolic care apare în reumatismul articular acut)
- Flux crescut prin valva mitrală nestenozată (de exemplu, IM, DSV, PCA, stări cu debit crescut, bloc atrioventricular complet)
- **Tricuspidiene**
- Stenoză tricuspidiană
- Flux crescut prin valva tricuspidiană nestenozată (de exemplu, IT, DSA, întoarcere venoasă pulmonară anormală)
- Tumoră (mixom) la nivelul atriului stâng sau drept
- IA severă (suflu Austin Flint)

TABELUL 10-1 (CONTINUARE)

CAUZELE PRINCIPALE ALE SUFLURILOR CARDIACE

Sufluri continue	
Persistență de canal arterial	Stenoză proximală de arteră coronară
Fistulă coronariană AV	Suflu pe artera mamară în cursul sarcinii
Rupere a unui anevrism de sinus Valsalva	Stenoză de ramificație a arterei pulmonare
Defect septal aortic	Circulație colaterală bronșică
Murmur venos cervical	DSA mic (restrictiv) cu SM
Arteră coronară stângă anormală	Fistulă AV intercostală

Notă: IA, insuficiență aortică; SA, stenoză aortică; DSA, defect septal atrial; AV, arteriovenos; CMHO, cardiomiopatie hipertrofică obstructivă; IM, insuficiență mitrală; SM, stenoză mitrală; PVM, prolaps de valvă mitrală; PCA, persistență de canal arterial; IT, insuficiență tricuspidiană; PVT, prolaps de valvă tricuspidă; DSV, defect septal ventricular.

Sursă: E. Braunwald, J. K. Perloff, în D. Zipes et al. (eds): *Braunwald's Heart Disease*, 7th ed. Philadelphia, Elsevier, 2005; P. J. Norton, R. A. O'Rourke, în E. Braunwald, L. Goldman (eds): *Primary Cardiology*, 2d ed. Philadelphia, Elsevier, 2003.

Sufluri mezosistolice

Suflurile mezosistolice încep la scurt timp după S_1 și se termină înainte de S_2 (Figura 10-1*C*), având de obicei configurație crescendo-decrescendo. Stenoza aortică este cea mai frecventă cauză de suflu mezosistolic la indivizii adulți. Suflul de SA are de obicei intensitate maximă în partea dreaptă a sternului, la nivelul celui de-al doilea spațiu intercostal (aria aortică, Fig. 10-2) și radiază pe carotide. De multe ori suflul mezosistolic este transmis către apex, unde capătă tonalitate mai înaltă (efect Gallavardin, vezi mai sus).

Diferențierea între acest suflu sistolic apical și IM poate fi dificilă. Suflul de SA crește în intensitate (devine mai puternic) în cursul contracției care urmează unei extrasistole, în timp ce suflul de IM își menține constantă intensitatea de la o bătaie la alta. Intensitatea suflului de SA variază de asemenea direct proporțional cu debitul cardiac. Când debitul cardiac este normal, freamătul sistolic asociat unui suflu de intensitate ≥ 4 sugerează SA severă. Suflul este mai fin la pacienții cu insuficiență cardiacă și debit cardiac scăzut. Alte caracteristici auscultatorii ale SA severe sunt intensitatea scăzută a componentei A_2 sau chiar absența acesteia, dedublarea paradoxală a S_2, auscultația S_4 în zona apicală și apariția unui suflu a cărui intensitate maximă este atinsă către sfârșitul sistolei. La copii, adolescenți și adulți tineri cu SA valvulară congenitală se percepe de obicei un zgomot (clic) precoce de ejecție, mai frecvent de-a lungul marginii stângi a sternului decât la baza acestuia. Prezența lui arată că foițele valvei bicuspide (sau a uneia dintre variantele ei) sunt flexibile și necalcificate și totodată localizează obstacolul ventricular stâng la nivel valvular (și nu sub- sau supravalvular).

Evaluarea volumului și a ratei de creștere a pulsului carotidian oferă informații suplimentare. Pulsul maxim cu amplitudine redusă și vârf tardiv (*parvus et tardus*) apare în SA severă. Însă examinarea pulsului carotidian este o metodă cu capacitate de discriminare mai mică la pacienții vârstnici cu rigiditate arterială. Pe măsură ce severitatea stenozei crește, electrocardiograma (ECG) evidențiază semne de hipertrofie ventriculară stângă (HVS). ETT este indicată pentru a evalua caracteristicile anatomice ale valvei aortice, severitatea stenozei, volumul ventriculului stâng, grosimea și funcționalitatea miocardului și dimensiunile și conturul rădăcinii aortice și ale aortei ascendente proximale.

Forma obstructivă de cardiomiopatie hipertrofică (CMHO) este asociată cu suflu mezosistolic având de obicei intensitate maximă de-a lungul marginii stângi a sternului sau între partea inferioară a marginii stângi a sternului și apex (Cap. 21, Fig. 10-2). Suflul poate fi produs atât de obstrucția dinamică produsă la nivelul tractului de eflux ventricular stâng, cât și de IM, astfel încât are caracter combinat între suflu de ejecție și suflu de insuficiență. Intensitatea lui variază de la o bătaie la alta și în urma unor manevre de provocare, dar de obicei nu depășește gradul 3. În mod clasic, suflul crește în intensitate după manevre care măresc gradul obstrucției tractului de eflux, cum ar fi scăderea presarcinii sau postsarcinii (manevră Valsalva, trecere în ortostatism, administrare de vasodilatatoare) ori augmentarea contractilității (stimulare inotropă). Manevrele care cresc presarcina (trecere în ghemuit, ridicare pasivă a picioarelor, încărcare de volum) sau postsarcina (lăsare pe vine, administrare de vasopresoare), precum și cele care scad contractilitatea (administrare de blocante β-adrenergice), reduc intensitatea suflului. Rareori, se constată dedublarea inversă a S_2. Uneori se decelează un șoc apexian susținut și S_4. Spre deosebire de SA, pulsul carotidian are dinamică normală. Foarte rar are profil bisferiens sau bifid (vezi Fig. 9-2*D*) din cauza închiderii mezosistolice a valvei aortice. HVS este identificată cu ajutorul ECG, iar diagnosticul se confirmă prin ETT. Deși suflul sistolic asociat cu PVM se modifică la fel ca cel din CMHO după manevra Valsalva și trecere în ortostatism/ghemuit (**Fig. 10-3**), cele două afecțiuni

pot fi diferențiate pe baza caracteristicilor asociate, cum ar fi prezența HVS în CMHO și decelarea unui clic de non-ejecție în PVM.

Suflul mezosistolic crescendo-decrescendo de stenoză pulmonară congenitală (SP; Cap. 19) se evaluează cel mai bine în spațiile intercostale stângi doi și trei (aria pulmonară) (Figurile 10-2 și **10-4**). Durata suflului crește și intensitatea componentei P_2 scade pe măsură ce gradul stenozei valvulare se mărește (Fig. 10-1*D*). La pacienții tineri se poate percepe un zgomot precoce de ejecție, a cărui intensitate scade în inspirație. Prezența unui șoc apexian extins și semnele ECG de hipertrofie ventriculară dreaptă indică supraîncărcare severă de volum. Pe radiografia toracică se poate observa dilatarea poststenotică a trunchiului arterei pulmonare. Pentru evaluare completă se recomandă ETT.

Șuntul intracardiac stânga-dreapta semnificativ determinat de un DSA (Cap. 19) conduce la creșterea fluxului sangvin pulmonar (cu apariția unui suflu mezosistolic de grad 2-3, perceput cel mai bine în treimile medie și superioară ale marginii stângi a sternului) și la dedublare fixă a S_2. Cea mai frecventă formă de DSA este ostium secundum. Caracteristicile care sugerează DSA de tip ostium primum includ coexistența IM (din cauza unei incizuri ce afectează foița valvulară mitrală anterioară) și devierea la stânga a axei complexului QRS (pe ECG). La pacienții cu DSA de tip sinus venosus, șuntul stânga-dreapta nu este

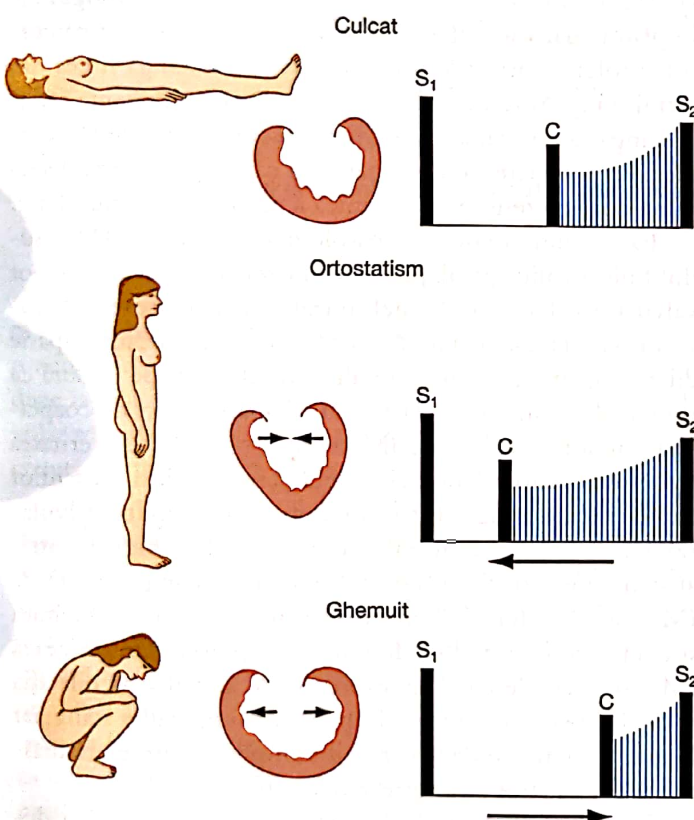


FIGURA 10-3

În prolapsul de valvă mitrală se produce un zgomot mezosistolic de non-ejecție (C), urmat de un suflu telesistolic crescendo către al doilea zgomot cardiac (S_2). Ortostatismul scade întoarcerea venoasă; cordul devine mai mic; C se apropie de primul zgomot cardiac (S_1) și suflul de insuficiență mitrală începe mai devreme. Trecerea în ghemuit mărește întoarcerea venoasă; cordul devine mai mare; C se deplasează către S_2 și durata suflului scade. *(După J. A. Shaver, J. J. Leonard, D. F. Leon, Examination of the Heart, Part IV, Auscultation of the Heart. Dallas, American Heart Association, 1990, p. 13. Copyright, American Heart Association.)*

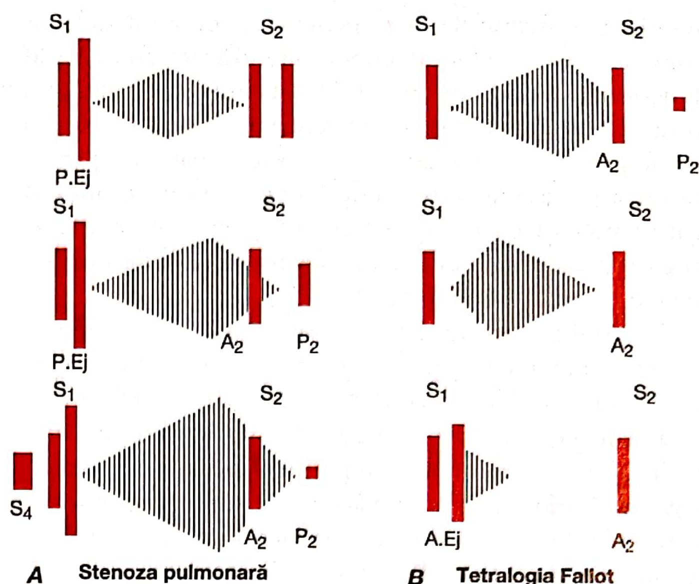


FIGURA 10-4

A. În stenoza pulmonară valvulară cu sept ventricular intact, ejecția sistolică ventriculară stângă se prelungește progresiv pe măsură ce obstrucția fluxului crește. Ca urmare, suflul devine mai lung și mai intens, incluzând componenta aortică a celui de-al doilea zgomot cardiac (A_2). Componenta pulmonară (P_2) se produce mai tardiv și dedublarea devine mai largă, însă mai greu de perceput, deoarece A_2 dispare fiind acoperită de suflu, iar intensitatea și tonalitatea componentei P_2 se micșorează progresiv. Pe măsură ce gradientul de presiune crește, durata contracției izometrice scade până când zgomotul de ejecție valvulară pulmonară fuzionează cu primul zgomot cardiac (S_1). În stenoza pulmonară severă cu hipertrofie concentrică și scădere a complianței ventriculare drepte apare al patrulea zgomot cardiac. ***B.*** În tetralogia Fallot – pe măsură ce obstrucția din zona infundibulară pulmonară crește – tot mai mult sânge din ventriculul drept este șuntat prin defectul septal ventricular silențios și astfel efluxul prin tractul obstruat scade. Prin urmare, zgomotul devine mai scurt, mai precoce și mai slab odată cu agravarea obstrucției. Componenta P_2 este absentă în formele severe ale tetralogiei Fallot. Rădăcina aortică este mult dilatată și primește aproape tot debitul cardiac al ambelor ventricule, iar din cauza dilatației la nivelul rădăcinii aortice apare un zgomot de ejecție ale cărui caracteristici nu variază cu respirația. P.Ej, ejecție pulmonară (valvulară); A.Ej, ejecție aortică (rădăcina aortei). *(După J. A. Shaver, J. J. Leonard, D. F. Leon, Examination of the Heart, Part IV, Auscultation of the Heart. Dallas, American Heart Association, 1990, p. 45. Copyright, American Heart Association.)*

de obicei suficient de mare pentru a genera un suflu sistolic, însă pe ECG sunt uneori identificate anomalii de funcționare a nodului sinusal. La pacienții cu dilatație idiopatică a arterei pulmonare se percepe un suflu mezosistolic de grad 2-3, auscultat cel mai bine în partea superioară a marginii stângi a sternului. Este prezent un zgomot de ejecție pulmonară. Când se decelează și alte semne de afectare cardiacă, pentru evaluarea pacienților cu suflu mezosistolic de grad 2-3 este indicată ETT.

Un suflu mezosistolic izolat de grad 1-2, prezent în absența simptomelor sau a semnelor de boală cardiacă, reprezintă cel mai frecvent o constatare lipsită de semnificație clinică pentru care nu trebuie făcute alte investigații (nici chiar ETT). Cel mai frecvent exemplu pentru un astfel de suflu reprezintă un pacient adult vârstnic cu suflu crescendo-decrescendo de scleroză valvulară aortică, localizat în al doilea spațiu intercostal drept (Fig. 10-2). Scleroza aortică este definită ca îngroșare și calcificare focală a valvei aortice, care nu interferează cu deschiderea foițelor valvulare. Pulsurile carotidiene sunt normale și nu sunt prezente semne electrocardiografice de HVS. Un suflu sistolic de grad 1-2 poate fi adeseori decelat la marginea stângă a sternului la femeile însărcinate și la pacienții cu hipertiroidie sau anemie – stări fiziologice asociate cu accelerarea fluxului sangvin. *Suflul Still* reprezintă un suflu mezosistolic benign de grad 2, audibil în partea inferioară a marginii sternale stângi la copii și adolescenți fără afectare cardiacă (Fig. 10-2).

Sufluri telesistolice

Un suflu telesistolic cu intensitate maximă la apexul ventricular este cauzat adeseori de PVM (Cap. 20). Adeseori, acest suflu este precedat de unul sau mai multe clicuri de non-ejecție. Iradierea suflului contribuie la identificarea foiței valvulare mitrale afectate de prolaps sau unduire (*flail*). Termenul *unduire* indică mișcările efectuate de porțiunea lipsită de susținere (din cauza desprinderii inserțiilor tendinoase) a foiței valvulare. În caz de prolaps al foiței posterioare, jetul de IM este direcționat anterior și medial, astfel încât suflul iradiază către baza cordului și seamănă cu cel din SA. Prolapsul foiței anterioare produce un jet de IM direcționat către posterior, cu iradiere în axilă sau în partea stângă a regiunii infrascapulare. La pacienții cu perete toracic subțire, oscilațiile foiței valvulare afectate generează un suflu de grad 3-4 decelabil în toată regiunea precordială. Prezența unui zgomot S_3 sau a unui suflu mezodiastolic scurt cu caracter de uruitură indică IM severă.

Manevrele care scad presarcina ventriculară stângă (de exemplu, trecere în ortostatism) determină apropierea clicului și a suflului de PVM de primul zgomot cardiac, deoarece prolapsul valvular se produce mai devreme în cursul sistolei. Trecerea în ortostatism mărește și intensitatea și durata suflului. Adoptarea poziției ghemuit augmentează brusc presarcina și postsarcina ventriculare stângi, iar clicul și suflul se depărtează de primul zgomot cardiac, deoarece prolapsul valvular este întârziat. Intensitatea și durata suflului scad (Fig. 10-3). După cum a fost menționat mai sus, răspunsurile la aceste manevre sunt similare cu cele observate la pacienții cu CMHO.

La pacienții cu ischemie miocardică acută se decelează uneori tranzitoriu un suflu telesistolic apical produs de IM. Apare din cauza apoziției incomplete a foițelor valvulare, secundară modificărilor structurale și funcționale ale ventriculului și ale inelului mitral. Intensitatea suflului variază în funcție de postsarcina ventriculară și crește în prezența hipertensiunii arteriale. Pentru evaluarea suflurilor telesistolice se recomandă ETT.

Sufluri holosistolice

(Figurile 10-1*B* și 10-5) Suflurile holosistolice încep odată cu S_1 și continuă pe toată durata sistolei până la S_2. De obicei indică insuficiență mitrală ori tricuspidiană cronică sau DSV și justifică efectuarea unei ETT pentru evaluare completă. Suflul holosistolic de IM cronică se auscultă cel mai bine la apexul ventricular stâng și iradiază către axilă (Fig. 10-2). De obicei are tonalitate înaltă și configurație în platou, datorită diferenței mari – prezente pe tot parcursul sistolei – între presiunea ventriculară stângă și cea din atriul stâng. Spre deosebire de IM acută, complianța atrială stângă este normală sau chiar crescută în caz de IM cronică. Prin urmare, volumul sangvin care regurgitează determină doar o creștere relativ mică a presiunii în atriul stâng.

Există numeroase stări patologice asociate cu IM și suflul holosistolic apical, precum fibroză reumatică a foițelor valvulare, calcificare de inel mitral și dilatație severă de cavitate ventriculară stângă. La pacienții cu cardiomiopatie dilatativă, circumferința inelului mitral crește pe măsură ce ventriculul stâng se dilată și în final apare defect de coaptare a foițelor valvulare, cu IM centrală (Cap. 21). Severitatea IM este accentuată de orice deplasare apicală a mușchilor papilari (care atrage după sine deplasarea foițelor valvulare). Deoarece inelul mitral se continuă cu endocardul atrial stâng, hipertrofia progresivă a atriului stâng, cauzată de IM cronică, determină dilatația tot mai puternică a inelului și deci accentuează IM, de unde și expresia „IM cauzează IM". În formele cronice severe de IM se constată dilatația și deplasarea spre stânga a impulsului ventricular stâng, iar la unii pacienți se decelează un complex de umplere diastolică (după cum a fost prezentat mai sus).

Suflul holosistolic de IT este în general mai slab decât cel de IM, are intensitate maximă în partea inferioară a marginii sternale stângi și de obicei crește în intensitate în timpul inspirației (semnul Carvallo). Semnele asociate includ prezența undelor „*c-v*" pe curba presiunii venoase jugulare, hepatomegalie și pulsații hepatice, ascită și edeme periferice. Anomaliile curbei PVJ reprezintă semnul principal și apar frecvent în absența unui suflu audibil, în ciuda confirmării diagnosticului de IT prin ecocardiografie Doppler. Cauzele de IT primară includ boală mixomatoasă (PVM), endocardită, boală reumatică, anomalie Ebstein, carcinoid și desprindere de cordaje secundară efectuării unei biopsii endomiocardice ventriculare stângi. IT reprezintă de

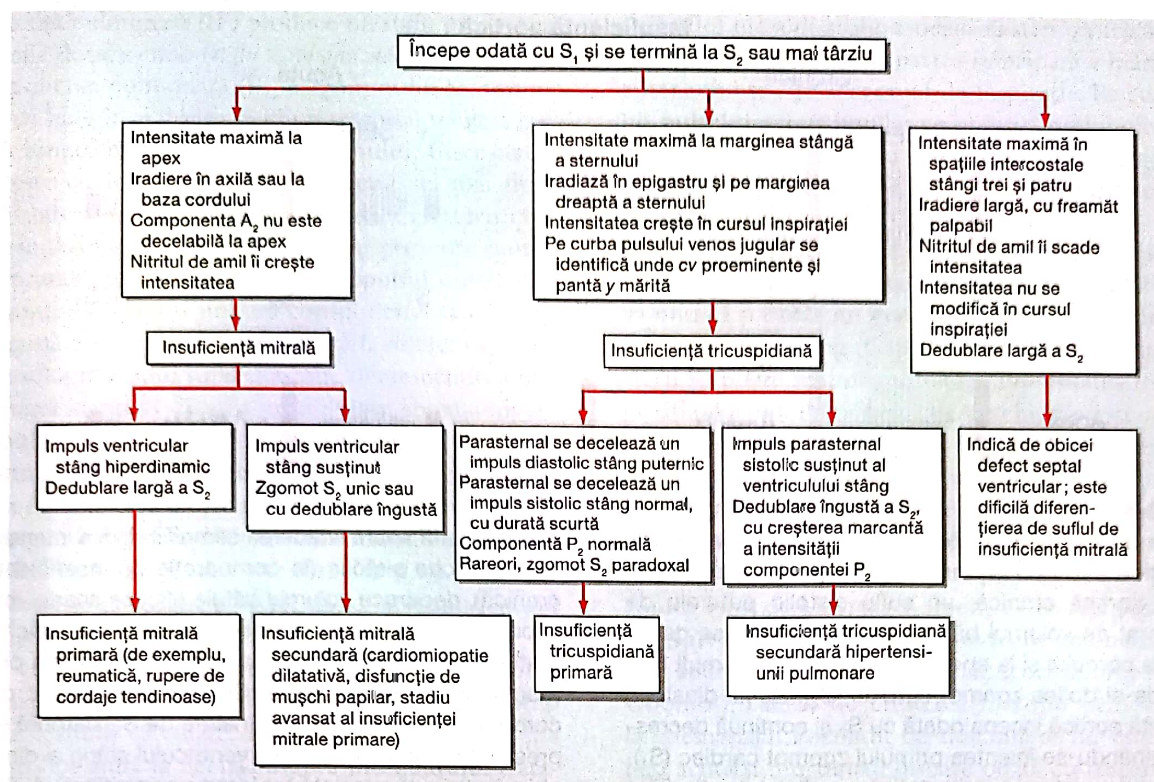


FIGURA 10-5
Diagnosticul diferențial al unui suflu holosistolic.

obicei un proces pasiv ce apare în urma creșterii cronice a presiunii în artera pulmonară și ventriculul drept, care conduce la dilatație ventriculară dreaptă, dilatație a inelului valvular tricuspidian, deplasare a mușchilor papilari și defect de coaptare a foițelor valvulare.

Suflul holosistolic de DSV are intensitate maximă în treimile medie și inferioară ale marginii stângi a sternului (Fig. 10-2) și iradiază larg. În zona de intensitate maximă se palpează un freamăt la majoritatea pacienților. Inspirația nu modifică intensitatea suflului. Tăria suflului variază în funcție de dimensiunile anatomice ale defectului. DSV mici și restrictive (de exemplu, cele asociate cu *maladia lui Roger*) produc un suflu foarte puternic din cauza unui gradient sistolic de presiune semnificativ și susținut, existent între ventriculul stâng și ventriculul drept. În cazul defectelor mari, presiunile ventriculare se egalizează și fluxul de șunt este echilibrat, astfel încât suflul nu apare. Despre diferențierea între o rupere septală produsă după infarct miocardic și diagnosticul de IM s-a discutat mai sus.

SUFLURI CARDIACE DIASTOLICE

Sufluri protodiastolice

(Fig. 10-1*E*) IA cronică generează un suflu proto- sau mezodiastolic cu tonalitate înaltă, caracter aspirativ și profil decrescendo, care începe după componenta aortică a zgomotului S_2 (A_2) și se auscultă cel mai bine în al doilea spațiu intercostal drept (**Fig. 10-6**). Suflul este slab și greu de perceput, cu excepția situațiilor în care auscultația se efectuează cu pacientul aplecat spre înainte și la finalul expirației. Această manevră apropie rădăcina aortei de peretele toracic anterior. Iradierea suflului oferă indicii despre etiologia IA. În caz de afectare valvulară primară (de exemplu, bicuspidie congenitală, prolaps sau endocardită), suflul diastolic iradiază de-a lungul marginii stângi a sternului. Când IA este cauzată de o boală a rădăcinii aortice, suflul iradiază de-a lungul marginii drepte a sternului. Bolile rădăcinii aortice produc dilatație sau deformare a inelului aortic, cu defect de coaptare a foițelor valvulare. Cauzele includ sindrom Marfan cu formare locală a unui anevrism, ectazie anulo-aortică, spondilită anchilozantă și disecție de aortă.

IA cronică severă poate, de asemenea, produce un suflu mezo- sau telediastolic cu tonalitate joasă și grad 1-2, audibil cel mai bine la apex (suflu Austin Flint), considerat că reflectă turbulența produsă în zona de influx mitral din cauza coliziunii între fluxul aortic retrograd și fluxul mitral anterograd (Fig. 10-1*G*). Acest suflu diastolic apical cu tonalitate joasă poate fi diferențiat de suflul cauzat de SM datorită absenței pocnetului de deschidere și a lipsei de variație în intensitate după administrarea unui agent vasodilatator. Scăderea postsarcinii cu un agent precum nitritul de amil reduce durata și magnitudinea gradientului de presiune diastolic dintre aortă și ventriculul stâng, astfel încât

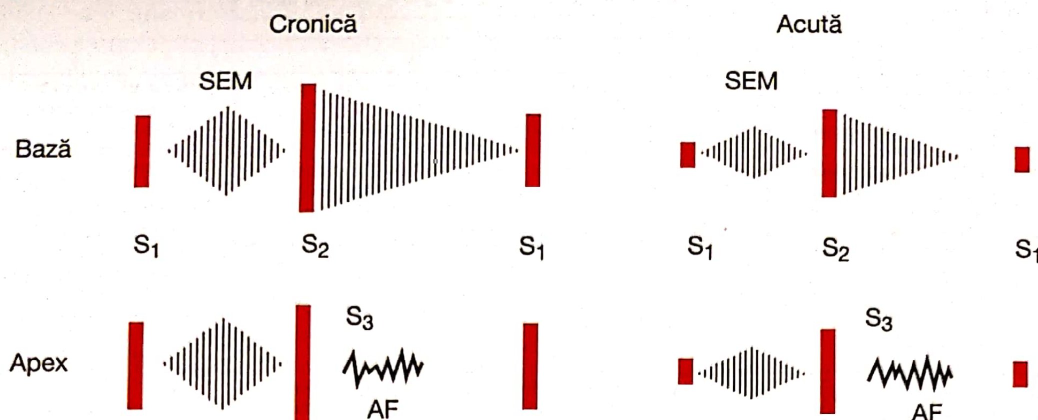


FIGURA 10-6

Deosebirile dintre manifestările auscultatorii din insuficiența aortică cronică și insuficiența aortică acută. În insuficiența aortică cronică, un suflu sistolic puternic de ejecție generat de volumul bătaie eficace crescut se decelează la baza cordului și la apex, terminându-se cu mult înaintea celui de-al doilea zgomot cardiac (S_2). Suflul diastolic de insuficiență aortică începe odată cu S_2 și continuă decrescendo, terminându-se înaintea primului zgomot cardiac (S_1). La apex, componenta mezodiastolică a suflului Austin Flint (AF) este precedată de zgomotul cardiac trei (S_3). Se auscultă și o componentă presistolică a suflului AF. În insuficiența aortică acută apare scăderea semnificativă a intensității suflului de ejecție sistolic (în comparație cu insuficiența aortică cronică), deoarece volumul bătaie eficace scade. Intensitatea zgomotului S_1 este puternic scăzută din cauza închiderii premature a valvei mitrale, iar la apex componenta presistolică a suflului AF este absentă. Suflul protodiastolic de la baza cordului se termină cu mult înainte de S_1, datorită echilibrării presiunilor telediastolice din ventriculul stâng și din aortă. De obicei pacienții prezintă tahicardie semnificativă. *(După J. A. Shaver: Heart Dis Stroke 2:100, 1994.)*

suflul Austin Flint de IA severă devine mai scurt și mai slab. Intensitatea suflului diastolic de stenoză mitrală (**Fig. 10-7**) rămâne constantă sau crește după scăderea postsarcinii, din cauza creșterii reflexe a debitului cardiac și deci a fluxului transvalvular mitral.

Deși SA și IA pot coexista, la pacienții cu IA severă izolată se decelează frecvent la baza cordului un suflu mezosistolic crescendo-decrescendo de intensitate 2 sau 3, cauzat de valoarea înaltă a fluxului sangvin sistolic. Identificarea clinică cu acuratețe a SA coexistente este în general dificilă, cu excepția situațiilor în care pulsul carotidian este anormal sau suflul mezosistolic are grad ≥ 4. În absența insuficienței cardiace, IA cronică severă este însoțită de numeroase semne periferice de scădere bruscă a vitezei de circulație a sângelui (*run-off*), cum ar fi valoare mare a presiunii pulsului, impuls carotidian accentuat (puls Corrigan) și pulsații Quincke ale paturilor unghiale. Suflul diastolic de IA acută severă (Fig. 10-6) are durată mai scurtă și tonalitate mai mică decât sulful de IA cronică. Este dificil de evaluat în prezența tahicardiei. Aceste caracteristici reflectă creșterea bruscă a presiunii diastolice în ventriculul stâng neadaptat și necompliant, cu scăderea corespunzătoare rapidă a gradientului diastolic de presiune dintre aortă și ventriculul stâng. Presiunea diastolică ventriculară stângă poate crește suficient de mult pentru a produce închiderea prematură a valvei mitrale și scăderea intensității primului zgomot cardiac. Semnele periferice de scădere bruscă a vitezei de circulație a sângelui sunt absente.

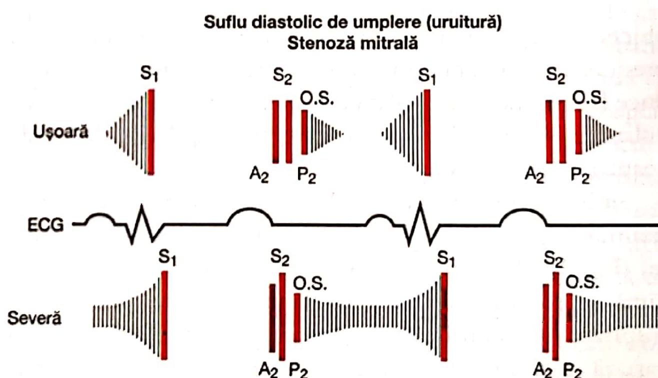


FIGURA 10-7

Suflu de umplere diastolică (uruitură) cauzat de stenoza mitrală. În stenoza mitrală ușoară, gradientul diastolic transvalvular este prezent doar în cele două faze ale umplerii ventriculare rapide (în protodiastolă și presistolă). Uruitura apare în cursul uneia sau a ambelor perioade. Pe măsură ce stenoza se agravează, gradientul transvalvular de presiune persistă pe toată durata umplerii diastolice, iar uruitura se auscultă în toată diastola. Când presiunea în atriul stâng crește, intervalul între A_2 și pocnetul de deschidere se scurtează. În stenoza mitrală severă apare hipertensiune pulmonară secundară, care mărește intensitatea componentei P_2 și de obicei determină îngustarea intervalului de dedublare. ECG, electrocardiogramă. *(După J. A. Shaver, J. J. Leonard, D. F. Leon, Examination of the Heart, Part IV, Auscultation of the Heart. Dallas, American Heart Association, 1990, p. 55. Copyright, American Heart Association.)*

Insuficiența pulmonară (IP) produce un suflu proto- sau mezodiastolic decrescendo (*suflu Graham Steell*) care începe după componenta pulmonară (P_2) a zgomotului S_2, se auscultă cel mai bine în al doilea spațiu intercostal stâng și iradiază de-a lungul marginii stângi a sternului. Intensitatea suflului crește cu inspirația. IP este cauzată cel mai frecvent de dilatarea inelului valvular secundară creșterii cronice a presiunii în artera pulmonară. Sunt prezente semne de hipertensiune pulmonară, cum ar fi impulsul ventricular drept și zgomotul S_2 cu o singură componentă sau cu dedublare îngustă. Aceste caracteristici ajută la diferențierea IP de IA ca etiologie a unui suflu diastolic decrescendo audibil de-a lungul marginii stângi a sternului. În absența hipertensiunii pulmonare, IP poate fi cauzată de endocardită sau de o deformare valvulară congenitală. Apare de obicei după intervenția chirurgicală efectuată în copilărie pentru repararea tetralogiei Fallot. Când hipertensiunea pulmonară este absentă, suflul diastolic produs este mai slab și cu tonalitate mai joasă decât suflul Graham Steell clasic, iar examinatorul se poate înșela cu privire la severitatea IP.

Pentru continuarea evaluării pacienților cu suflu proto- sau mezodiastolic se recomandă ETT. Urmărirea în timp a severității leziunii valvulare, a volumului ventricular și a funcției sistolice ajută la decizia asupra momentului tratamentului chirurgical. În plus, ETT oferă informații anatomice despre rădăcina aortei și segmentul proximal al aortei ascendente, însă pentru o caracterizare mai precisă se recomandă tomografie computerizată sau angiografie prin rezonanță magnetică (Cap. 12).

Sufluri mezodiastolice

(Fig. 10-1*G* și 10-1*H*) Suflurile mezodiastolice sunt cauzate de obstrucția și/sau creșterea fluxului la nivelul valvei mitrale sau tricuspide. Reumatismul articular acut reprezintă cea mai frecventă cauză de SM (Fig. 10-7). La pacienții tineri cu valve elastice, S_1 este puternic și suflul începe după un pocnet de deschidere – un zgomot cu tonalitate înaltă produs la scurt timp după S_2. Intervalul dintre componenta pulmonară a celui de-a doilea zgomot cardiac (P_2) și pocnetul de deschidere este invers proporțional cu mărimea gradientului de presiune dintre atriul stâng și ventriculul stâng. Suflul de SM are tonalitate joasă și astfel se auscultă cel mai bine cu pâlnia stetoscopului. Intensitatea lui este maximă la apexul ventriculului stâng și adeseori se decelează doar cu pacientul în decubit lateral stâng. De obicei are grad 1 sau 2, iar când debitul cardiac scade puternic, poate fi absent chiar dacă există un grad avansat de obstrucție. Intensitatea suflului scade în cursul manevrelor care măresc debitul cardiac și fluxul transvalvular mitral (de exemplu, efort fizic). Durata suflului reflectă intervalul de timp în care presiunea atrială stângă este mai mare decât presiunea din ventriculul stâng. Mărirea în intensitate a suflului imediat înainte de S_1 – fenomen numit *accentuare presistolică* (Figurile 10-1*A* și 10-7) – apare la pacienți cu ritm sinusal și este produsă de creșterea tardivă a fluxului transmitral în urma contracției atriale. Accentuarea presistolică nu apare la pacienții cu fibrilație atrială.

Suflul mezodiastolic asociat cu stenoza tricuspidiană se auscultă cel mai bine în partea inferioară a marginii stângi a sternului și este accentuat de inspirație. Pe curba presiunii pulsului venos jugular se observă prelungirea pantei *y* descendente. Acest suflu este foarte dificil de auscultat și adeseori este acoperit de evenimentele acustice ale cordului stâng.

Există numeroase alte cauze de suflu mezodiastolic. Mixoamele atriale stângi voluminoase pot prolaba prin valva mitrală și cauza un grad variabil de obstrucție a influxului ventricular stâng (Cap. 23). Suflul asociat cu un mixom atrial își poate schimba durata și intensitatea în funcție de poziția corpului. Pocnetul de deschidere este absent și nu apare accentuare presistolică. Fluxul diastolic mitral crește în caz de IM severă izolată sau de șunt voluminos stânga-dreapta localizat la nivel ventricular ori al vaselor mari și generează un zgomot de umplere rapidă (S_3) urmat de un suflu mezodiastolic apical scurt și cu tonalitate joasă. Suflul Austin Flint de IA cronică severă a fost deja descris.

Rareori, în cursul unui episod de reumatism articular acut apare un suflu mezodiastolic scurt (numit suflu Carey-Coombs), cauzat de creșterea fluxului prin valva mitrală edemațiată. Pocnetul de deschidere nu este prezent în faza acută și murmurul dispare odată cu trecerea episodului acut. Blocul atrioventricular complet (cu asincronism între activitatea atrială și cea ventriculară) poate fi asociat cu sufluri intermitente mezo- până la telediastolice, care apar când contracția atrială se produce în timp ce valva mitrală este închisă parțial. Suflurile mezodiastolice care indică o creștere a fluxului prin valva tricuspidă pot apărea la pacienți cu IT severă izolată sau cu DSA largi și șunt stânga-dreapta semnificativ. Sunt prezente și alte semne de DSA (Cap. 19), cum ar fi dedublare fixă a S_2 și suflu mezosistolic localizat în treimile medie și superioară ale marginii sternale stângi. Pentru evaluarea pacienților cu sufluri mezo- sau telediastolice se recomandă ETT. Identificarea unor modificări specifice bolilor discutate mai sus ajută la stabilirea strategiei terapeutice.

Sufluri continue

(Figurile 10-1*H* și 10-8) Suflurile continue încep în sistolă, ating intensitatea maximă aproape de al doilea zgomot cardiac și continuă pe toată durata diastolei sau doar pe o porțiune a acesteia. Prezența lor pe tot parcursul ciclului cardiac implică existența unui gradient de presiune între două cavități sau vase, atât în sistolă, cât și în diastolă. Suflul continuu asociat cu canalul arterial persistent se auscultă cel mai bine în partea superioară a marginii sternale stângi. Șunturile mari și necorectate pot cauza hipertensiune pulmonară, atenuare sau obliterare a componentei diastolice a suflului, inversarea fluxului prin șunt și cianoză diferențială a extremităților inferioare. Ruperea unui anevrism de sinus Valsalva dă naștere unui suflu continuu, care apare brusc în porțiunea superioară a marginii stângi a sternului. Ruperea se produce de obicei într-o cavitate cardiacă dreaptă, iar suflul indică o diferență de presiune continuă între aortă și ventriculul drept sau atriul drept. Un suflu continuu se

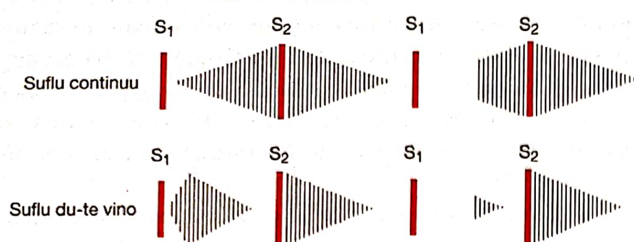


FIGURA 10-8
Comparație între suflul continuu și suflul du-te vino. În timpul comunicării anormale dintre o zonă de presiune înaltă și o zonă de presiune joasă, pe toată durata ciclului cardiac există un gradient amplu de presiune care determină producerea unui suflu continuu. Exemplul clasic este suflul asociat cu canalul arterial persistent. Acest tip de suflu poate fi confundat uneori cu un suflu du-te vino – o combinație între suflul sistolic de ejecție și un suflu de incompetență a valvelor semilunare. Un exemplu clasic de suflu du-te vino este cel prezent la pacienții cu stenoză aortică asociată cu insuficiență aortică. Suflurile continue au intensitate crescendo cu maximul lângă al doilea zgomot cardiac (S_2), în timp ce un suflu du-te vino are două componente. Componenta mezosistolică de ejecție scade în intensitate și dispare aproape de S2. (*După J. A. Shaver, J. J. Leonard, D. F. Leon, Examination of the Heart, Part IV, Auscultation of the Heart. Dallas, American Heart Association, 1990, p. 55. Copyright, American Heart Association.)*

poate decela și de-a lungul marginii stângi a sternului la pacienții cu fistulă arteriovenoasă coronariană, precum și în dreptul unei fistule folosite pentru acces în timpul hemodializei. Creșterea fluxului prin arterele intercostale colaterale dilatate la pacienții cu coarctație aortică poate genera un suflu continuu, localizat de-a lungul uneia sau a mai multor coaste. Prezența unui suflu cervical având atât componentă sistolică, cât și diastolică (un suflu du-te vino, Fig. 10-8) indică de obicei stenoză avansată de arteră carotidă.

Nu toate suflurile continue sunt patologice. Un murmur venos continuu se poate ausculta la copii și adulți tineri sănătoși, în special în timpul sarcinii. Se evaluează cel mai bine în fosa supraclaviculară dreaptă și poate fi oprit prin aplicare de presiune pe vena jugulară internă dreaptă sau prin rotirea capului pacientului către examinator. Suflul mamar continuu din timpul sarcinii este cauzat de creșterea fluxului arterial prin sânii congestionați și apare de obicei în ultimul trimestru sau imediat după naștere. Are intensitate mai mare în sistolă. Aplicarea de presiune fermă cu diafragma stetoscopului poate elimina componenta diastolică a suflului.

Auscultația dinamică

(**Tabelele 10-2** și 9-1) Observarea modului în care se modifică suflurile cardiace în cursul unor manevre simple care schimbă hemodinamica inimii poate oferi indicii importante despre cauza și semnificația suflurilor.

TABELUL 10-2

AUSCULTAȚIA DINAMICĂ: MANEVRE CARE POT FI FOLOSITE PENTRU A MODIFICA INTENSITATEA SUFLURILOR CARDIACE (VEZI TEXTUL)

1. Respirație
2. Contracții izometrice (priză manuală)
3. Ocluzie arterială tranzitorie
4. Manipulare farmacologică a presarcinii și/sau postsarcinii
5. Manevră Valsalva
6. Trecere rapidă în ortostatism/ghemuit
7. Contracții post-premature

RESPIRAȚIA

Auscultația ar trebui realizată în timp ce pacientul respiră liniștit, deoarece zgomotele respiratorii puternice tind să acopere zgomotele cardiace. Suflurile cardiace stângi se decelează cel mai bine la finalul expirației, când volumele pulmonare sunt minime și inima împreună cu marile vase se deplasează mai aproape de peretele toracic. Acest fenomen este util îndeosebi pentru suflul din IA. Suflurile cardiace drepte, precum cele asociate cu insuficiență tricuspidiană sau pulmonară, cresc în intensitate în cursul inspirației. Intensitatea suflurilor cardiace stângi rămâne constantă sau scade în inspirație.

În timpul examinării trebuie analizate variațiile S_2 cu respirația și raportul dinamic dintre componentele aortică și pulmonară (**Figura 10-9**). Dedublarea inversă poate fi o caracteristică a SA severe, a CMHO, a blocului de ramură stângă, a stimulării (*pacing*) apicale la nivelul ventriculului drept sau a ischemiei miocardice acute. Dedublarea fixă a S_2 în prezența unui suflu mezosistolic de grad 2-3, percepută în treimea medie sau superioară a marginii stângi a sternului, indică DSA. Dedublarea fiziologică – însă largă – în cursul ciclului respirator implică fie închidere prematură a valvei aortice (de exemplu, IM severă), fie închidere întârziată a valvei pulmonare (SP, bloc de ramură dreaptă).

MODIFICĂRI ALE REZISTENȚEI VASCULARE SISTEMICE

Suflurile își pot schimba caracteristicile după manevre care modifică rezistența vasculară sistemică și postsarcina ventriculară stângă. Suflurile sistolice de IM și DSV devin mai puternice în timpul prizei manuale susținute, a umflării simultane, timp de 20 de secunde a manșetelor de tensiune la ambele brațe până la valori cu 20-40 mmHg mai mari decât presiunea sistolică, sau a administrării unui agent vasopresor. Suflurile asociate cu SA sau CMHO devin mai slabe sau rămân nemodificate după aceste manevre. Suflul diastolic de IA se intensifică în urma intervențiilor care cresc rezistența vasculară sistemică.

Folosirea unor agenți care scad rezistența vasculară sistemică produce modificări opuse ale suflurilor sistolice și diastolice. Nitritul de amil administrat prin inhalare se

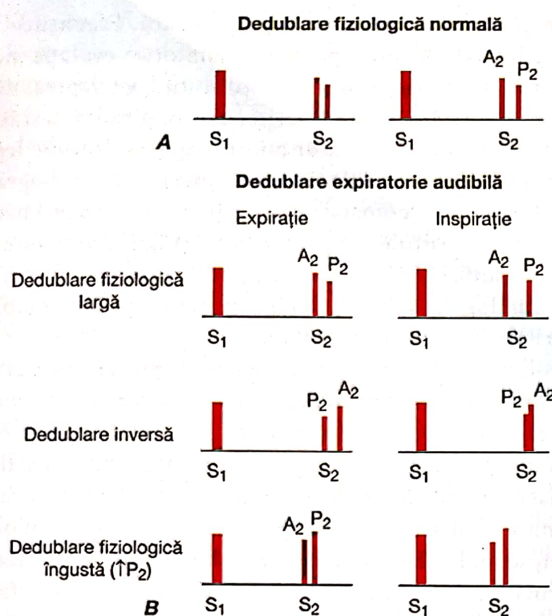


FIGURA 10-9

A. Dedublare fiziologică normală. În cursul expirației, componenta aortică (A_2) și cea pulmonară (P_2) ale celui de-al doilea zgomot cardiac sunt separate de < 30 ms și sunt percepute ca un zgomot unic. În cursul inspirației intervalul de dedublare crește, astfel încât A_2 și P_2 se aud clar separat. ***B.*** Dedublare expiratorie audibilă. Dedublarea fiziologică largă este cauzată de întârzierea P_2. Dedublarea inversă este produsă de întârzierea A_2, care conduce la o modificare paradoxală – în timpul inspirației P_2 se deplasează către A_2 și intervalul de separare se micșorează. Dedublarea fiziologică îngustă apare în caz de hipertensiune pulmonară, iar când pacientul expiră atât A_2, cât și P_2 sunt percepute foarte apropiat una de alta datorită creșterii intensității și a frecvenței componentei P_2. *După J. A. Shaver, J. J. Leonard, D. F. Leon, Examination of the Heart, Part IV, Auscultation of the Heart. Dallas, American Heart Association, 1990, p. 17. Copyright, American Heart Association.)*

folosește în prezent doar rareori în acest scop, însă poate ajuta la diferențierea dintre suflul cauzat de SA sau CMHO și suflul produs de IM sau DSV. În primele situații intensitatea suflului crește, pe când în ultimele două suflul devine mai slab după expunere la nitrit de amil. După cum a fost menționat mai sus, suflul Austin Flint din IA severă devine mai slab și uruitura mezodiastolică de SM se intensifică după scăderea bruscă a rezistenței vasculare sistemice produsă de nitritul de amil.

MODIFICĂRI ALE ÎNTOARCERII VENOASE

Manevra Valsalva crește presiunea intratoracică, scăzând astfel întoarcerea venoasă, umplerea ventriculară și debitul cardiac. Majoritatea suflurilor scad în intensitate în cursul acestei manevre. Două excepții de reținut sunt suflurile asociate cu PVM și CMHO, care se intensifică în timpul manevrei Valsalva. Uneori suflul de PVM devine și mai lung, deoarece prolapsul foiței valvulare se produce mai devreme în cursul sistolei la volume ventriculare mici. Aceste sufluri au dinamică similară și paralelă inclusiv la trecerea în ortostatism. Atât clicul, cât și suflul de PVM se apropie de S_1 în cazul trecerii rapide în ortostatism (Fig. 10-3). Mărirea intensității suflului de CMHO este determinată de creșterea gradientului dinamic de la nivelul tractului de eflux ventricular stâng, care apare în caz de umplere ventriculară redusă. Adoptarea poziției ghemuit mărește atât întoarcerea venoasă, cât și postsarcina ventriculară stângă, variații care în mod previzibil determină diminuarea intensității și a duratei suflurilor asociate cu PVM și CMHO. Clicul și suflul de PVM se îndepărtează de S_1 când pacientul adoptă poziția ghemuit.

CONTRACȚIA VENTRICULARĂ POST-PREMATURĂ

Variația în intensitate a suflului sistolic produs în cursul primei bătăi cardiace după o extrasistolă sau în timpul bătăii care urmează după un ciclu cardiac lung la pacienții cu fibrilație atrială permite diferențierea SA de IM, în special la pacienții vârstnici, în cazul cărora suflul de SA se transmite bine la apex. Suflurile sistolice cauzate de obstrucția tractului de eflux ventricular stâng (inclusiv suflul de SA) cresc în intensitate la bătaia care urmează unei extrasistole, datorită efectului combinat al umplerii ventriculare stângi crescute și potențării post-extrasistolice a funcției contractile. Viteza fluxului anterograd crește, ceea ce mărește gradientul și accentuează suflul. Intensitatea suflului de IM nu se modifică după o extrasistolă, deoarece fluxul transmitral crește doar foarte puțin și gradientul de presiune dintre ventriculul stâng și atriul stâng nu se mărește semnificativ.

Context clinic

Alte indicii referitoare la etiologia și importanța unui suflu cardiac pot fi obținute prin anamneză și examinare clinică completă. Simptomele care sugerează afectare cardiovasculară, neurologică sau pulmonară, precum și profilul presiunii venoase jugulare, pulsurile arteriale, prezența altor zgomote cardiace, evaluarea plămânilor, a abdomenului, a tegumentului și a extremităților ajută la diagnosticul diferențial. Adeseori, la pacienții investigați au fost efectuate în trecut teste precum ECG și/sau radiografie toracică; acestea pot conține informații importante. Un pacient la care se suspectează diagnosticul de endocardită infecțioasă poate avea un suflu cardiac asociat cu febră, frisoane, anorexie, oboseală, dispnee, splenomegalie, peteșii și hemoculturi pozitive. Apariția unui suflu sistolic nou la un pacient cu scădere puternică a presiunii sangvine după un infarct miocardic recent sugerează ruptură de miocard. Pe de altă parte, prezența unui suflu mezosistolic izolat de grad 1-2 la nivelul marginii sternale stângi la un adult tânăr sănătos, activ și asimptomatic, reprezintă cel mai probabil o manifestare benignă pentru care nu se recomandă investigații ulterioare.

Adeseori, contextul în care murmurul este evaluat determină necesitatea continuării investigațiilor.

Ecocardiografie

(Vezi **Fig. 10-10**, Capitolele 9 și 12) Ecocardiografia cu flux color și Doppler spectral reprezintă un instrument important pentru evaluarea suflurilor cardiace. Permite evaluarea rapidă a structurii și a funcționării valvelor, a volumului cavităților cardiace, grosimii parietale, funcției ventriculare, presiunilor estimate în artera pulmonară, șunturilor intracardiace, precum și a fluxului prin vena pulmonară, vena hepatică și aortă. Este important de reținut că semnale Doppler de insuficiență valvulară ușoară sau minimă fără consecințe clinice pot fi detectate inclusiv la indivizi cu valve tricuspidă, pulmonară și mitrală normale. Astfel de semnale nu produc în general suficientă turbulență pentru a genera un suflu.

Ecocardiografia este indicată pentru evaluarea pacienților cu sufluri protosistolice, telesistolice sau holosistolice, precum și pentru cei cu sufluri mezosistolice de intensitate 3 sau mai mare. Pacienții cu sufluri mezosistolice de grad 1-2, asociate însă cu simptome sau semne de boală cardiovasculară (inclusiv modificări pe traseele ECG-ului și pe radiografia toracică) ar trebui de asemenea evaluați ecografic. Ecocardiografia este indicată pentru evaluarea oricărui pacient cu suflu diastolic, precum și pentru pacienții cu sufluri continue, altele decât murmur venos sau suflu mamar. Investigația ar trebui avută în vedere și când este necesară confirmarea clinică a normalității structurale și funcționale cardiace, la un pacient ale cărui simptome și semne sunt puțin probabile a avea etiologie cardiacă. Efectuarea de ecocardiografii repetate pentru a monitoriza evoluția indivizilor asimptomatici cu valvulopatii cardiace reprezintă o metodă de bază pentru urmărirea lor longitudinală și oferă informații valoroase, ce ar putea influența deciziile legate de momentul intervenției chirurgicale. Ecocardiografia de rutină *nu* se recomandă pentru pacienții asimptomatici cu suflu mezosistolic de grad 1 sau 2 și fără alte semne de afectare cardiacă. Acești pacienți pot fi trimiși la un specialist cardiolog dacă după examinarea inițială persistă îndoieli cu privire la semnificația suflului.

Folosirea selectivă a ecocardiografiei, prezentată mai sus nu a fost analizată riguros din punct de vedere al raportului cost-eficacitate. Cel puțin un studiu a sugerat că trimiterea de la început la specialist a pacienților pediatrici cu sufluri cardiace generează o reducere minoră a costurilor. În cazul anumitor clinicieni, ecocardiografele în miniatură au înlocuit stetoscopul. Deși numeroase raportări susțin sensibilitatea crescută a acestor dispozitive în ceea ce privește detectarea valvulopatiilor cardiace, acuratețea depinde în mare măsură de operator și aspectele legate de costul crescut nu au fost evaluate în mod adecvat. Folosirea stetoscoapelor electronice sau digitale cu capacitate de afișare spectrală a fost de asemenea propusă ca metodă de ameliorare a caracterizării suflurilor cardiace și de predare a auscultației cardiace.

Alte teste cardiace

(Cap. 12, Fig. 10-10) La anumiți pacienți, evaluarea clinică și ETT nu caracterizează în mod adecvat originea și semnificația unui suflu cardiac. Ecografia transesofagiană

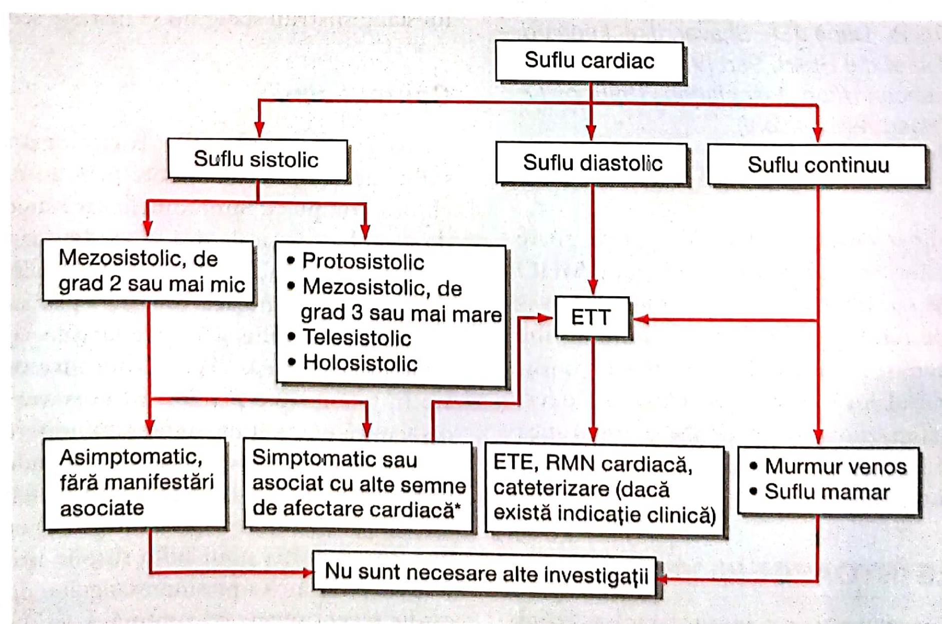


FIGURA 10-10
Strategie pentru evaluarea suflurilor cardiace. *Dacă electrocardiograma sau radiografia toracică sunt anormale, se recomandă ecografie cardiacă. ETT, ecocardiografie transtoracică. ETE, ecocardiografie transesofagiană; RMN, imagistică prin rezonanță magnetică. *(Adaptat după Bonow et al.)*

(ETE) poate fi avută în vedere pentru evaluare ulterioară, în special când ferestrele ETT sunt limitate din cauza dimensiunilor corporale, a configurației toracice sau a patologiei intratoracice. ETE are sensibilitate crescută pentru detectarea unei game largi de afecțiuni cardiace structurale. Evaluarea imagistică sincronizată (*gating*) a cordului prin rezonanță magnetică (RMN), deși limitată în ceea ce privește caracterizarea morfologiei valvulare, poate oferi informații cantitative despre funcționarea valvelor, severitatea stenozei, fracțiunea de regurgitare, fluxul prin șunturi, volumul cavităților și al vaselor mari, funcția ventriculară și perfuzia miocardică. RMN cardiacă este mai bună decât tomografia computerizată cardiacă (CCT) în această privință și a înlocuit în mare măsură cateterizarea cardiacă și evaluarea hemodinamică invazivă la pacienții în cazul cărora se constată o discrepanță între semnele clinice și cele ecocardiografice. Angiografia coronariană se efectuează de rutină la majoritatea pacienților adulți înainte de intervenții chirurgicale la nivel valvular, mai ales când există suspiciune de boală coronariană datorită simptomelor, factorilor de risc și/sau vârstei.

Abordare integrată

Identificarea cu acuratețe a unui suflu cardiac începe printr-o abordare sistematică a auscultației cardiace. Caracterizarea principalilor parametri, după cum a fost prezentat mai sus, îi permite examinatorului să realizeze un diagnostic diferențial preliminar, care ulterior se rafinează prin integrarea constatărilor cardiace asociate și a informațiilor obținute din anamneză, examinare fizică generală și evaluarea contextului clinic. Urmează a se stabili dacă sunt necesare alte investigații și cât de urgent trebuie acestea efectuate. Corelarea constatărilor efectuate la auscultație cu datele oferite de testele neinvazive creează o buclă de feedback educațional și oportunitatea de îmbunătățire a capacității de examinare fizică. Limitările legate de costuri impun ca investigațiile imagistice neinvazive să fie justificate pe baza contribuției pe care o aduc la stabilirea diagnosticului, a tratamentului și a prognosticului. Sunt necesare studii suplimentare pentru a evalua noile tehnologii imagistice din punct de vedere al raportului cost/eficacitate.

BIBLIOGRAFIE

BARRETT M.J. et al.: Mastering cardiac murmurs:The power of repetition. *Chest* 126(2):470, 2004.

BONOW R. O. et al.: ACC/AHA 2006 Guidelines for the management of patients with valvular heart disease: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients with Valvular Heart Disease). American College of Cardiology, Web Site. Disponibil la *http://www.acc.org/clinical/guidelines/valvular/index.pdf.*

CHOUNDHRY N.K., ETCHELLS E.E.: Does this patient have aortic regurgitation? *JAMA,* 281:2231, 1999.

ETCHELLS E et al.: Does this patient have an abnormal systolic heart murmur? *JAMA,* 277(7):564, 1997.

FANG J., O'GARA P.: The history and physical examination, in *Braunwald's Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine,* 8th ed, P. Libby et al. (eds). Philadelphia, Saunders Elsevier, 2008.

MURGO J. P.: Systolic ejection murmurs in the era of modern cardiology. What do we really know? *J Am Coll Cardiol,* 32(6): 1596, 1998.

TAVEL M. E.: Cardiac auscultation: A glorious past – and it does have a future! *Circulation,* 113:1255, 2006.

VUKANOVIC-CRILEY J. M. et al : Competency in cardiac examination skills in medical students, trainees, physicians and faculty: A multicenter study. *Arch Intern Med,* 166(6):610, 2006.

CAPITOLUL 11

ELECTROCARDIOGRAFIA

Ary L. Goldberger

Electrocardiograma (ECG) reprezintă înregistrarea grafică a potențialelor electrice generate de inimă. Semnalele detectate cu ajutorul unor electrozi metalici atașați la nivelul membrelor și al peretelui toracic sunt amplificate și înregistrate cu ajutorul electrocardiografului. *Derivațiile* ECG-ului ilustrează de fapt variațiile continue ale *diferențelor* de potențial create între acești electrozi.

ECG-ul este util în practica clinică deoarece reprezintă o modalitate de investigație ușor disponibilă, neinvazivă, ieftină și foarte versatilă. Pe lângă detectarea aritmiilor, a tulburărilor de conducere și a ischemiei miocardice, electrocardiografia poate evidenția alte modificări asociate cu disfuncții metabolice potențial fatale (de exemplu, hiperkaliemie) sau cu susceptibilitate crescută la moarte subită cardiacă (de exemplu, sindroame de alungire QT). Folosirea pe scară largă a fibrinolizei și a intervențiilor coronariene percutanate ca tratament precoce al infarctului miocardic acut (Cap. 35) a readus în centrul atenției sensibilitatea și specificitatea semnelor ECG-ului de ischemie miocardică.

ELECTROFIZIOLOGIE

(Vezi și Cap. 15 și 16) Depolarizarea miocardului este evenimentul care inițiază contracția cardiacă. Curenții electrici intracardiaci sunt generați de trei componente: celulele cu rol de pacemaker, țesutul specializat de conducere și țesutul muscular. Pe ECG se înregistrează însă numai potențialele de depolarizare (stimulare) și repolarizare (revenire la starea de repaus) generate de miocardul atrial și ventricular.

În cazul cordului normal stimulii depolarizanți au originea la nivelul *nodului sinoatrial* (SA) (**Fig. 11-1**), numit și *nod sinusal*, format dintr-un grup de *celule pacemaker*. Aceste celule se depolarizează spontan, fenomen numit *automatism*. Prima fază a activării electrice a cordului este propagarea undei de depolarizare la nivelul atriului drept și al atriului stâng, urmată de contracția atrială. În etapa următoare impulsul stimulează celulele pacemaker și țesuturile specializate de conducere din nodul atrioventricular (AV) și fasciculul His; aceste două regiuni formează joncțiunea AV. Fasciculul His se ramifică și dă naștere ramurii drepte și ramurii stângi, care prin intermediul celulelor Purkinje transmit undele de depolarizare către miocardul ventriculului drept și al ventriculului stâng. Ramura stângă, la rândul ei, se bifurcă într-un fascicul stâng anterior și un fascicul stâng posterior. În continuare depolarizarea se propagă la nivelul miocardului de lucru, de la endocard către epicard, declanșând contracția ventriculară.

Undele de depolarizare și repolarizare cardiacă se caracterizează prin direcție și amplitudine, astfel încât pot fi reprezentate ca vectori. Potențialele electrice generate pot fi măsurate și reprezentate grafic cu ajutorul *vectocardiogramelor*, care însă nu mai sunt larg utilizate în practica clinică. Principiile generale de analiză vectorială rămân însă fundamentale pentru înțelegerea modului de generare a traseelor ECG-ului normale și patologice. Analiza vectorială ilustrează un concept central al electrocardiografiei și anume faptul că ECG-ul înregistrează vectorul unic produs prin sumarea complexă spațială și temporală a potențialelor

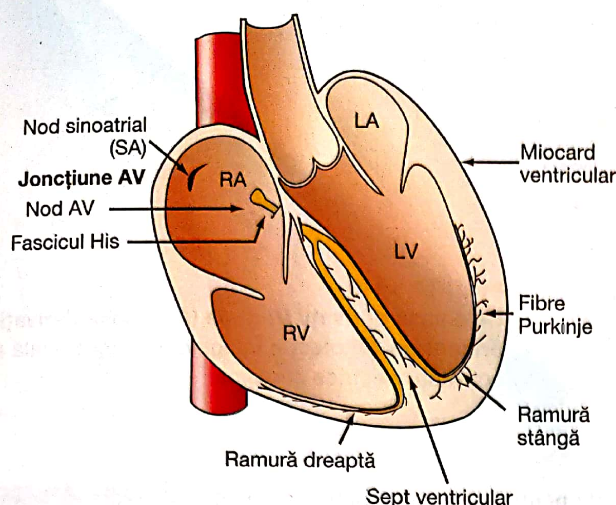


FIGURA 11-1
Reprezentare schematică a sistemului cardiac de conducere.

electrice generate de toate fibrele miocardice și conduse la suprafața corpului. Acest principiu explică limitele inerente ale ECG-ului în ceea ce privește *sensibilitatea* (în unele regiuni rezultanta electrică poate fi nulă sau potențialele generate au intensitate prea mică pentru a putea fi înregistrate) și *specificitatea* (aceeași sumă vectorială poate fi obținută prin diverse configurații ale forțelor electrice intracardiace).

UNDELE ȘI INTERVALELE ECG

Undele ECG-ului sunt notate alfabetic începând cu unda P, care corespunde depolarizării atriale (**Fig. 11-2**). Complexul QRS reprezintă depolarizarea ventriculară, iar complexul ST-T-U (segmentul ST, unda T și unda U) este

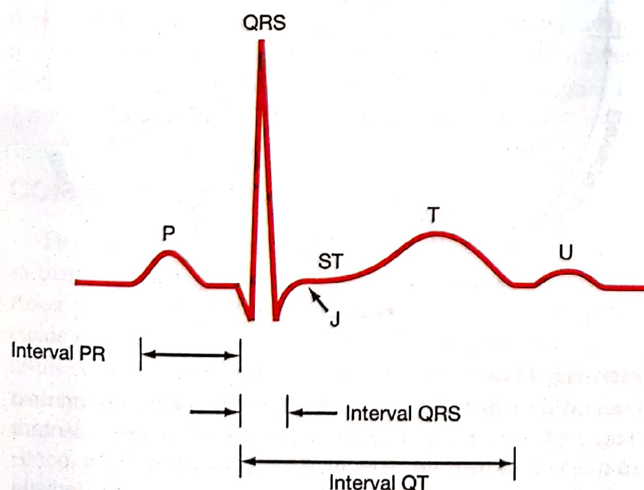


FIGURA 11-2
Undele și intervalele ECG-ului Nu este reprezentat intervalul R-R, egal cu timpul dinte două complexe QRS succesive.

consecința repolarizării ventriculare. Joncțiunii dintre partea terminală a complexului QRS și începutul segmentului ST îi corespunde punctul J. Amplitudinea repolarizării atriale este de obicei prea mică pentru a putea fi înregistrată, dar poate deveni evidentă în diferite afecțiuni (de exemplu, pericardită acută, infarct atrial).

La modul general, undele QRS-T prezente pe traseele ECG-ului de suprafață corespund diferitelor faze ale *potențialelor de acțiune* ventriculare înregistrate cu ajutorul electrozilor intracelulari montați în fibre miocardice izolate (Cap. 15). Depolarizarea rapidă (faza 0) corespunde părții inițiale a complexului QRS. Platoul (faza 2) poate fi asociat cu segmentul izoelectric ST, iar repolarizarea activă (faza 3) cu unda T. Factorii care scad panta depolarizării rapide (prelungind faza 0) prin diminuarea influxului de Na^+ (de exemplu, hiperkaliemie, tratament cu flecainidă) cresc durata QRS. Prelungirea fazei 2 (de exemplu, tratament cu amiodaronă, hipocalcemie) crește intervalul QT. Prin contrast, scurtarea repolarizării ventriculare (faza 2), așa cum se întâmplă în tratamentul cu digitală sau în hipercalcemie, micșorează segmentul ST.

De obicei, electrocardiograma se înregistrează pe hârtie milimetrică (împărțită în pătrate cu latura de un mm). Viteza de derulare a hârtiei este, de obicei, 25 mm/s, astfel încât un mm corespunde unui interval de 0,04 s (40 ms), iar intervalul între două linii îngroșate este 0,20 s (200 ms). Pe verticală se măsoară amplitudinea diferitelor unde sau deflexiuni (în cazul calibrării standard, 1 mV = 10 mm; criteriile electrice de hipertrofie menționate mai jos includ valori exprimate în milimetri). Pe ECG există patru intervale principale: R-R, PR, QRS și QT (Fig. 11-2). Frecvența cardiacă poate fi calculată rapid cu ajutorul intervalului dintre două bătăi cardiace (R-R), împărțind 300 la numărul de pătrate mari (cu latura 0,20 s) care separă două unde R consecutive sau împărțind 1 500 la numărul de pătrate mici (cu latura 0,04 s) dintre două astfel de unde. Intervalul PR (valoare normală 120-200 ms) măsoară timpul scurs între depolarizarea atrială și depolarizarea ventriculară, care include întârzierea fiziologică asociată cu progresia undei de depolarizare prin joncțiunea AV. Intervalul QRS (valoare normală ≤ 100-110 ms) reflectă durata depolarizării ventriculare. Intervalul QT include timpul de depolarizare și repolarizare ventriculară și variază invers proporțional cu frecvența cardiacă. La determinarea acestui interval se poate ține cont de frecvența cardiacă folosind formula QT/radical R-R (QCT = interval QT corectat, valoare normală ≤ 0,44 s; uneori limita superioară a QCT este dată ca 0,43 s la bărbați și 0,45 s la femei).

Complexul QRS este subîmpărțit în deflexiuni (unde) specifice. Dacă prima deflexiune QRS este negativă, aceasta este numită *undă* Q; prima deflexiune pozitivă este numită *undă R*. O deflexiune negativă care urmează undei R poartă numele de *undă S*. Undele pozitive sau negative ulterioare se notează R' și respectiv S'. În cazul undelor cu amplitudine relativ redusă se folosesc litere mici (qrs). Complexul QRS negativ în totalitate este desemnat ca *undă QS*.

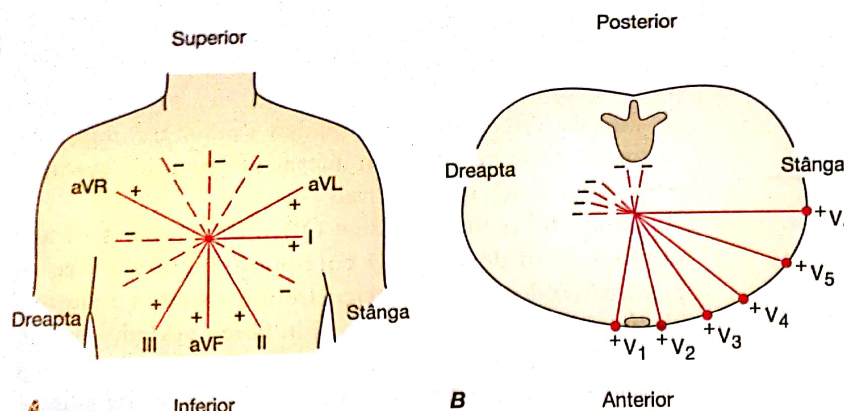


FIGURA 11-3
Cele șase derivații frontale (A) și șase derivații orizontale (B) oferă o imagine tridimensională a activității electrice cardiace.

DERIVAȚIILE ECG

Cele 12 derivații ECG convenționale înregistrează diferența de potențial prezentă între electrozi plasați pe suprafața corpului. Aceste derivații sunt împărțite în două grupuri: șase derivații ale membrelor și șase derivații precordiale. Derivațiile membrelor înregistrează potențialele în plan frontal (**Fig. 11-3A**), iar cele precordiale înregistrează potențialele în *plan orizontal* (**Fig. 11-3B**). La rândul lor, derivațiile membrelor sunt împărțite în trei *derivații standard „bipolare"* (DI, DII, DIII) și trei *derivații augmentate „unipolare"* (aVR, aVL, aVF). Fiecare derivație standard măsoară diferența de potențial între electrozi plasați la nivelul membrelor: derivația DI = voltaj braț stâng – voltaj braț drept; derivația DII = voltaj picior stâng – voltaj braț drept; derivația DIII = voltaj picior stâng – voltaj braț stâng. Derivațiile unipolare măsoară diferența de voltaj (V) între fiecare membru și un electrod cu potențial aproximativ nul (numit *bornă centrală terminală* sau *electrod indiferent*). Așadar, aVR corespunde brațului drept, aVL brațului stâng și aVF piciorului stâng. Litera „a" indică faptul că valoarea acestor potențiale unipolare este crescută cu 50%. Electrodul atașat la piciorul drept este electrod de împământare. Orientarea spațială și polaritatea celor șase derivații frontale se reprezintă sub forma diagramei hexaxiale (**Fig. 11-4**).

Cele șase derivații precordiale (**Fig. 11-5**) reprezintă înregistrări unipolare obținute prin plasarea electrozilor în următoarele poziții: derivația V_1, al patrulea spațiu intercostal, imediat la dreapta sternului; derivația V_2, al patrulea spațiu intercostal, imediat la stânga sternului; derivația V_3, la jumătatea distanței între V_2 și V_4; derivația V_4, al cincilea spațiu intercostal, pe linia medioclaviculară; derivația V_5, la același nivel cu V_4, pe linia axilară anterioară; derivația V_6, la același nivel cu V_4 și V_5, pe linia axilară medie.

Împreună, derivațiile frontale și precordiale oferă o imagine tridimensională a activității electrice cardiace. Fiecare derivație poate fi asemănată unei camere de luat vederi, iar diferitele derivații „observă" aceleași evenimente (depolarizarea și repolarizarea atrială și ventriculară) din unghiuri diferite. În circumstanțe speciale, alături de cele 12 derivații convenționale se pot folosi derivații suplimentare. De exemplu, derivațiile precordiale drepte (V_3R, V_4R etc.) sunt utile pentru detectarea ischemiei ventriculare drepte acute. Aparatele de monitorizare folosite la patul bolnavului și dispozitivele de înregistrare ambulatorie a ECG-ului (Holter) folosesc de obicei numai una sau două derivații modificate. **Despre electrocardiografia intracardiacă și testele electrofiziologice se discută în Capitolele 15 și 16.**

Derivațiile ECG-ului sunt configurate astfel încât să înregistreze o deflexiune pozitivă atunci când unda de depolarizare se propagă spre polul pozitiv și o undă negativă când propagarea se face spre polul negativ. Dacă orientarea medie a vectorului de depolarizare este perpendiculară pe

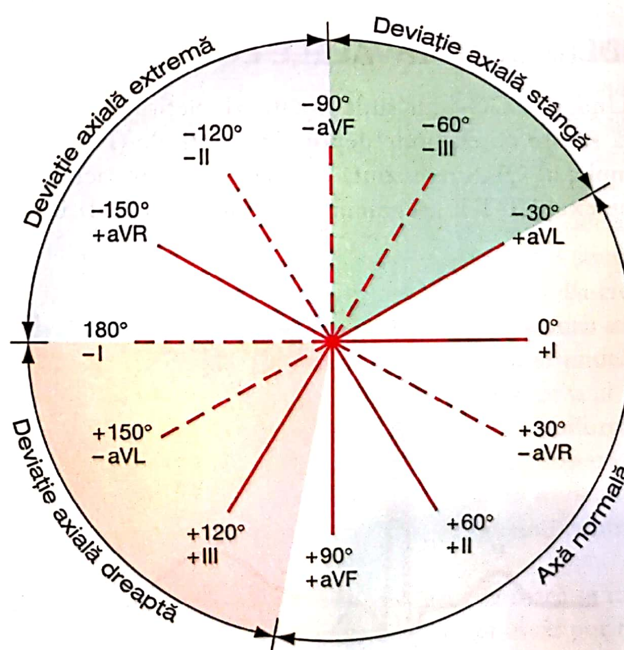


FIGURA 11-4
Derivațiile frontale (ale membrelor) se reprezintă printr-o diagramă hexaxială. Fiecare derivație ECG are orientare spațială și polaritate specifice. Polul pozitiv (linia continuă) și polul negativ (linia întreruptă) al axei fiecărei derivații este desemnat pe baza unghiului format cu polul pozitiv al derivației DI (0°). Axa electrică medie a complexului QRS se măsoară în funcție de acest reper.

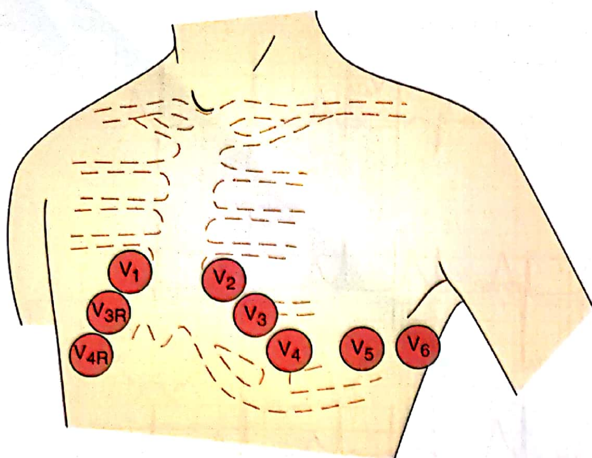


FIGURA 11-5
Derivațiile orizontale (precordiale sau toracice) se obțin prin plasarea electrozilor în pozițiile indicate.

axa unei derivații, atunci derivația respectivă înregistrează o deflexiune bifazică (în care componenta pozitivă este egală cu componenta negativă).

GENEZA TRASEELOR ECG NORMALE

UNDA P

Vectorul depolarizării atriale normale este orientat inferior și spre stânga pacientului, reflectând propagarea depolarizării de la nodul sinusal la miocardul atrial drept și ulterior la atriul stâng. Acest vector este orientat către polul pozitiv al derivației DII și spre polul negativ al derivației aVR, unda P normală este pozitivă în DII și negativă în aVR. Pin contrast, activarea atriilor pornind de la un pacemaker ectopic localizat inferior sau în joncțiunea AV determină apariția undelor P retrograde (negative în DII și pozitive în aVR). În V_1 unda P poate fi bifazică, având o componentă pozitivă care reflectă depolarizarea atrială dreaptă urmată de o componentă negativă atenuată (< 1 mm^2) corespunzătoare depolarizării atriale stângi.

COMPLEXUL QRS

Depolarizarea ventriculară normală se caracterizează prin avansarea rapidă și continuă a undelor de activare. Acest proces complex poate fi împărțit în două faze principale secvențiale, iar fiecare fază poate fi reprezentată printr-un vector mediu (Fig. 11-6). Prima fază este depolarizarea septului interventricular, realizată de la stânga la dreapta și în direcție anterioară (vectorul 1). A doua este reprezentată de depolarizarea simultană a celor doi ventriculi; în mod normal este dominată de ventriculul mai mare, astfel încât vectorul 2 este orientat spre stânga și posterior. Ca urmare, acest proces bifazic de depolarizare va fi înregistrat într-o derivație precordială dreaptă (V1) ca o mică

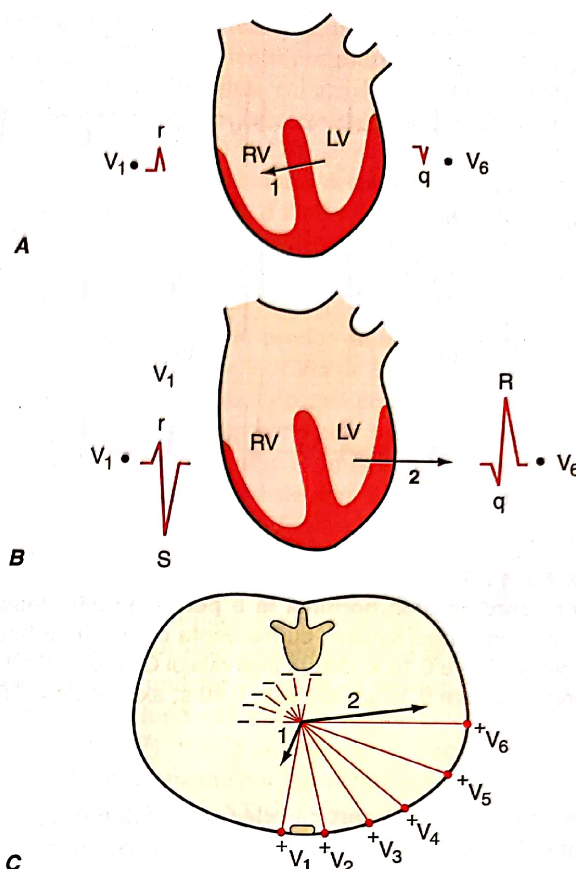


FIGURA 11-6
Depolarizarea ventriculară poate fi împărțită în două faze majore, fiecare reprezentată printr-un vector. A. Prima fază (*săgeata 1*) corespunde depolarizării septului ventricular, care debutează în partea stângă și progresează spre dreapta. Acest proces este reprezentat printr-o mică undă r „septală" în V1 și o mică undă q septală în V6. **B.** Depolarizarea simultană a ventriculilor stâng și drept (VS și VD) constituie faza a doua. Vectorul 2 este orientat spre stânga și posterior, fapt care reflectă predominanța electrică a VS. **C.** Vectorii (*săgețile*) care reprezintă aceste două faze sunt ilustrați în raport cu derivațiile orizontale. (*După Goldberger, 2006*.)

deflexiune pozitivă (undă r septală) urmată de o deflexiune negativă mai mare (undă S). O derivație precordială stângă (de exemplu, V6) va înregistra aceeași secvență printr-o mică deflexiune negativă (undă q septală) urmată de o deflexiune pozitivă relativ amplă (undă R). În derivațiile intermediare se observă de la dreapta la stânga creșterea progresivă a amplitudinii undei R (progresie normală a undei R) și scăderea treptată a amplitudinii undei S. Derivația precordială în care amplitudinile undelor R și S sunt relativ egale între ele este numită *zonă de tranziție* (de obicei, V3 sau V4) (Fig. 11-7).

Aspectul QRS normal în derivațiile frontale variază considerabil la persoanele sănătoase, în funcție de *axa electrică* a complexului QRS, care descrie orientarea medie a

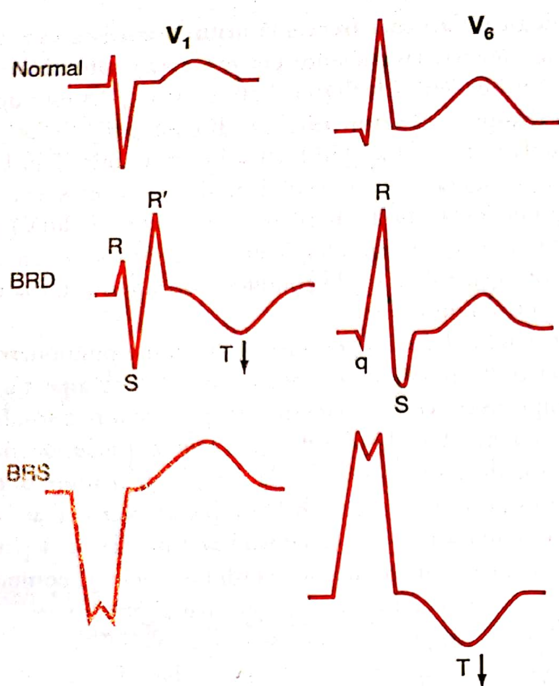


FIGURA 11-10
Comparație cu aspectul normal a configurațiilor QRS-T tipice din blocul de ramură dreaptă (BRD) și blocul de ramură stângă (BRS), în derivațiile V1 și V6. Trebuie reținută prezența inversiilor undei T (săgețile) în derivațiile cu complexe rSR' la pacienții cu BRD și în derivațiile cu unde R largi la pacienții cu BRS.

dreaptă vectorul QRS terminal este orientat spre dreapta și anterior (aspectul tipic este rSR' în V1 și qRS în V6). Blocul de ramură stângă modifică atât faza precoce, cât și faza tardivă a depolarizării ventriculare. Direcția vectorului principal este spre stânga și posterior. În plus, tiparul normal de activare septală de la stânga la dreapta este modificat, septul depolarizându-se tot de la dreapta la stânga. Ca urmare, în blocul de ramură stângă se înregistrează complexe largi și predominant negative (QS) în V1 și complexe complet pozitive (R) în V6. Un aspect identic cu cel din blocul de ramură stângă, precedat de o undă înaltă și foarte îngustă, este prezent în majoritatea cazurilor de stimulare electronică (pacemaker) ventriculară dreaptă, din cauza activării tardive a ventriculului stâng.

Blocul de ramură dreaptă poate fi prezent în afecțiuni variate. La pacienții fără afectare cardiacă organică, blocul de ramură dreaptă este mai frecvent decât blocul de ramură stângă. De asemenea, blocul de ramură dreaptă se asociază cu boli cardiace congenitale (de exemplu, defect septal atrial) sau dobândite (de exemplu, valvulare, ischemice). Blocul de ramură stângă indică adeseori una dintre cele patru afecțiuni asociate cu creșterea riscului de morbiditate și mortalitate cardiovasculară: boala coronariană (frecvent cu disfuncție ventriculară stângă), cardiopatia hipertensivă, valvulopatia aortică și cardiomiopatia. Blocurile de ramură pot fi cronice sau intermitente. Unele blocuri sunt dependente de frecvența cardiacă (de exemplu, apar când aceasta depășește o anumită valoare prag).

Blocurile de ramură și depolarizarea anormală asociată cu folosirea unui pacemaker artificial nu afectează numai depolarizarea ventriculară (complexul QRS), ci determină și *tulburări secundare ale repolarizării* (complexul ST-T). În cazul blocurilor de ramură, unda T are de obicei polaritate opusă față de ultima deflexiune a complexului QRS (Fig. 11-10). Discordanța QRS-T este cauzată de modificarea secvenței de repolarizare, apărută din cauza depolarizării anormale. Prin contrast, *tulburările primare de repolarizare* sunt independente de modificările QRS, fiind produse de modificări directe ale proprietăților electrice ale fibrelor miocardice (de exemplu, potențialul membranar de repaus, durata potențialului de acțiune) și nu doar de anomalii ale secvenței de repolarizare. Astfel de modificări ST-T primare sunt cauzate de ischemie, tulburări electrolitice sau medicamente (de exemplu, digitală). Modificările primare și secundare ale undei T pot coexista. De exemplu, inversiile undelor T în derivațiile precordiale drepte, prezente în blocul de ramură stângă, sau în derivațiile precordiale stângi în cazul blocului de ramură dreaptă, sunt foarte sugestive pentru existența ischemiei sau a altor anomalii cardiace. O afecțiune distinctivă care simulează blocul de ramură dreaptă cu supradenivelarea segmentului ST este sindromul Brugada (Cap. 16).

Blocurile parțiale (fasciculare sau hemiblocuri) de ramură stângă (bloc fascicular stâng anterior sau posterior) nu prelungesc marcat durata QRS, dar se asociază cu deviații ale axei QRS în plan frontal (la stânga și respectiv la dreapta). Pot fi prezente și combinații între blocurile de ramură și cele fasciculare. Exemple de *bloc bifascicular* sunt blocul de ramură dreaptă asociat cu bloc fascicular stâng posterior, blocul de ramură dreaptă asociat cu bloc fascicular stâng anterior, precum și blocul complet de ramură dreaptă. Blocul bifascicular cronic prezent la un individ asimptomatic are risc relativ scăzut de a evolua către bloc AV de grad înalt. Prin contrast, blocurile bifasciculare nou apărute la pacienți cu infarct miocardic acut anterior se asociază cu risc mult mai mare de evoluție către bloc AV complet. Alternanța între blocul de ramură dreaptă și cel de ramură stângă este un semn de *boală trifasciculară*. Însă prelungirea intervalului PR și prezența blocului bifascicular nu indică întotdeauna afectare trifasciculară, deoarece această combinație poate apărea când există bloc bifascicular concomitent cu boală de nod AV. Întârzierea conducerii intraventriculare poate fi produsă și de factori extrinseci (toxici), în special hiperkaliemie sau medicamente (de exemplu, agenți antiaritmici din clasa 1, antidepresive triciclice, fenotiazine).

Prelungirea duratei QRS nu indică întotdeauna existența unei tulburări de conducere, ci poate fi cauzată și de *preexcitația* ventriculară pe calea unui tract de bypass, cum se întâmplă în sindromul Wolff-Parkinson-White (WPW, Cap. 16) sau în variante similare. Triada diagnostică pentru WPW constă în lărgirea complexului QRS, asociată cu interval PR relativ scurt și modificarea porțiunii inițiale a complexului QRS (unda delta), aceasta din urmă cauzată

de activarea anormală a miocardului ventricular. Prezența unui tract de bypass crește riscul de apariție a tahicardiilor supraventriculare prin reintrare.

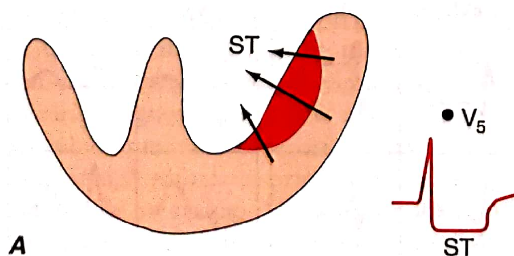
ISCHEMIA ȘI INFARCTUL MIOCARDIC

(Vezi și Cap. 35) ECG-ul este elementul de bază pentru stabilirea diagnosticului de ischemie cardiacă acută și cronică. Modificările depind de mai multe caracteristici ale disfuncției miocardice, cum sunt reversibilitatea (disfuncție reversibilă în caz de ischemie vs. ireversibilă la cei cu infarct), durata (acută versus cronică), amploarea (transmurală versus subendocardică) și localizarea (anterior versus infero-posterior), precum și de prezența altor modificări (hipertrofie ventriculară, tulburări de conducere).

În timp, ischemia exercită efecte complexe asupra proprietăților electrice ale celulelor miocardice. Ischemia acută severă scade potențialul membranar de repaus și reduce durata potențialului de acțiune. Aceste modificări determină apariția unui gradient de voltaj între zonele normale și cele ischemice. Ca urmare, între zonele afectate circulă curenți de leziune. Aceștia sunt reprezentați pe ECG-ul de suprafață prin deviația segmentului ST (**Fig. 11-11**). În caz de ischemie acută *transmurală*, vectorul ST este orientat de obicei către exteriorul miocardului (spre epicard), astfel încât se observă supradenivelare ST și uneori, în stadiile incipiente ale ischemiei, în derivațiile din dreptul zonei ischemice, apar unde T pozitive ample (așa-numitele unde T hiperacute). Când ischemia afectează predominant zonele *subendocardice*, vectorul ST este orientat către endocard și cavitatea ventriculară, astfel încât derivațiile precordiale înregistrează subdenivelarea segmentului ST (asociată cu supradenivelare ST în aVR). Amplitudinea deviațiilor acute ST în ischemie este afectată de numeroși factori. Supradenivelarea sau subdenivelarea amplă prezentă în mai multe derivații indică de obicei ischemie foarte severă. Din punct de vedere clinic, împărțirea infarctului miocardic acut în infarct cu supradenivelare a segmentului ST și infarct cu subdenivelare ST este util,ă deoarece eficacitatea tratamentului de reperfuzie acută este limitată numai la prima categorie.

Pe ECG sunt mai ușor de identificat regiunile de ischemie cu subdenivelare ST decât cele cu ischemie fără supradenivelare ST. De exemplu, ischemia transmurală acută de perete ventricular anterior (care include regiunile apicală și laterală) este reflectată de supradenivelarea ST sau creșterea amplitudinii undei T în una sau mai multe derivații precordiale (V1-V6) și în derivațiile DI și aVL. Ischemia de perete inferior produce modificări în derivațiile DII, DIII și aVF. Ischemia peretelui posterior poate fi recunoscută în mod indirect prin evidențierea subdenivelării ST *în oglindă* prezentă în derivațiile opuse (V1-V3). Tot în aceste derivații apare subdenivelare marcată ST în unele infarcte de perete inferior, mai ales în cazul extensiei la peretele posterior sau lateral. Ischemia ventriculară dreaptă se manifestă prin supradenivelare ST în derivațiile toracice drepte (Fig. 11-5). Când supradenivelarea ischemică ST este primul semn de infarct miocardic acut, aceasta este în mod tipic urmată într-un interval de ore până la zile de inversie dinamică a undei T și adeseori apariția undelor Q în aceleași derivații (inversia undei T secundară ischemiei acute sau cronice are ca substrat prelungirea repolarizării și se asociază adeseori cu alungirea segmentului QT). De exemplu, ischemia transmurală reversibilă secundară vasospasmului coronarian (angină variantă Prinzmetal; uneori sindromul de cardiomiopatie tako-tsubo) produce supradenivelare ST tranzitorie fără apariția ulterioară a undei Q. În funcție de severitatea și durata ischemiei de acest tip, supradenivelarea ST poate dispărea complet în decurs de câteva minute sau poate fi urmată de apariția inversiei undei T care persistă timp de câteva ore sau chiar zile. Pacienții cu durere toracică de tip ischemic, care prezintă inversia adâncă a undei T în multiple derivații precordiale (de exemplu, V1-V4), asociată sau nu cu creșterea enzimelor cardiace, au de obicei obstrucție severă a ramurii coronariene descendente anterioare (**Fig. 11-12**). Prin contrast, cei la care traseele ECG-ului arată în mod cronic inversie a undei T pot prezenta normalizarea undei T (pseudonormalizare) în timpul episoadelor de ischemie transmurală acută.

La pacienții cu infarct, tulburările de repolarizare (modificări ST-T) sunt însoțite de anomalii ale depolarizării (modificări QRS). Necroza unui volum important de



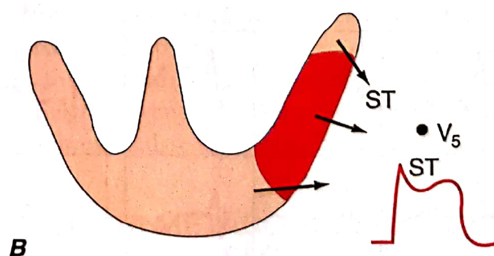


FIGURA 11-11
Ischemie acută care determină apariția unui curent de leziune. Când predomină ischemia subendocardică (A), vectorul ST este orientat spre partea internă a miocardului și spre cavitatea ventriculară. Ca urmare, derivațiile regionale vor înregistra subdenivelare ST. Dacă ischemia afectează partea externă a miocardului (B) (leziune transmurală sau epicardică), vectorul ST este orientat spre exterior. Derivațiile precordiale corespunzătoare vor înregistra supradenivelarea segmentului ST.

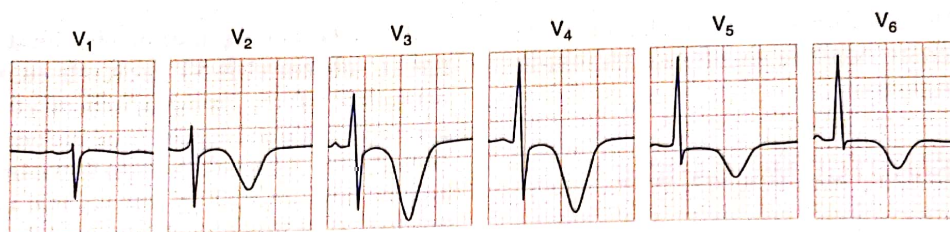
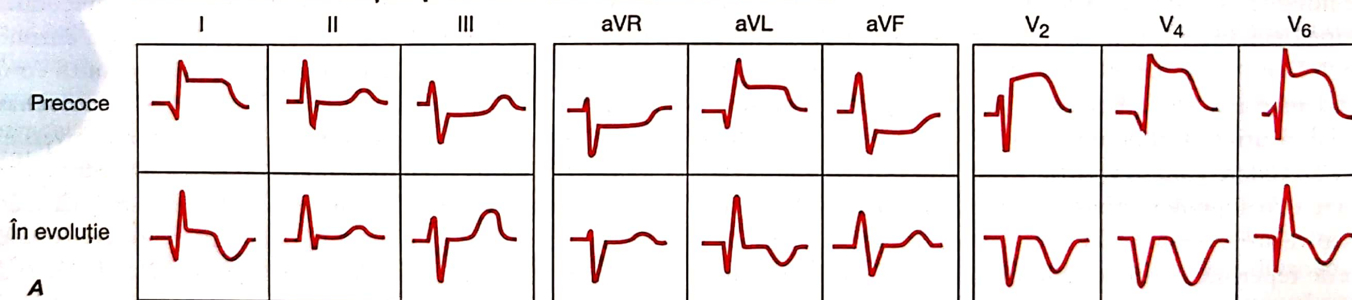


FIGURA 11-12
Ischemia severă de perete anterior (cu sau fără infarct) determină inversia undei T în derivațiile precordiale. Acest aspect are de obicei ca substrat stenoza severă a arterei coronare descendente anterioare stângi.

țesut miocardic determină scăderea amplitudinii undei R și apariția undelor Q în derivațiile anterioare sau inferioare (**Fig. 11-13**). În trecut se considera că undele Q apar numai în caz de infarct miocardic transmural, iar în infarctul subendocardic undele Q sunt absente. Însă unele studii detaliate de corelare între modificările ECG și anomaliile patologice au arătat că este posibil ca un infarct transmural să nu fie însoțit de apariția undelor Q, iar un infarct subendocardic (non-transmural) poate fi uneori asociat cu unde Q. Ca urmare, este mai adecvată clasificarea în infarct „cu undă Q" și infarct „fără undă Q". În **Fig. 11-14** sunt trecute în revistă principalele modificări acute ale ECG observate în sindroamele de cardiopatie ischemică. Diminuarea forțelor de depolarizare secundară infarctului posterior sau lateral induce creșterea reciprocă a amplitudinii undei R în derivațiile V1 și V2, fără apariția undei Q (cu rol diagnostic) în oricare dintre derivațiile convenționale. Infarctul atrial se asociază cu deviații ale segmentului PR (cauzate de prezența curentului de leziune atrial), modificări ale undei P sau aritmii atriale.

În următoarele săptămâni și luni după infarct, aceste modificări ale ECG-ului persistă sau încep să dispară. Normalizarea completă a ECG-ului după un infarct cu undă Q este rară, dar se poate produce, în special în cazul infarctelor de mici dimensiuni. Prin contrast, supradenivelarea ST apărută după un infarct cu undă Q și persistentă timp de câteva săptămâni sau mai mult se corelează în general cu prezența unei tulburări severe de motilitate a peretelui ventricular (dischinezie sau achinezie), însă nu neapărat cu existența unui anevrism ventricular.

Modificările ECG secundare ischemiei pot apărea spontan sau pot fi provocate prin efort fizic controlat (electrocardiografie de stres, Cap. 33). La pacienții cu cardiopatie ischemică severă, testul de efort induce în general ischemie



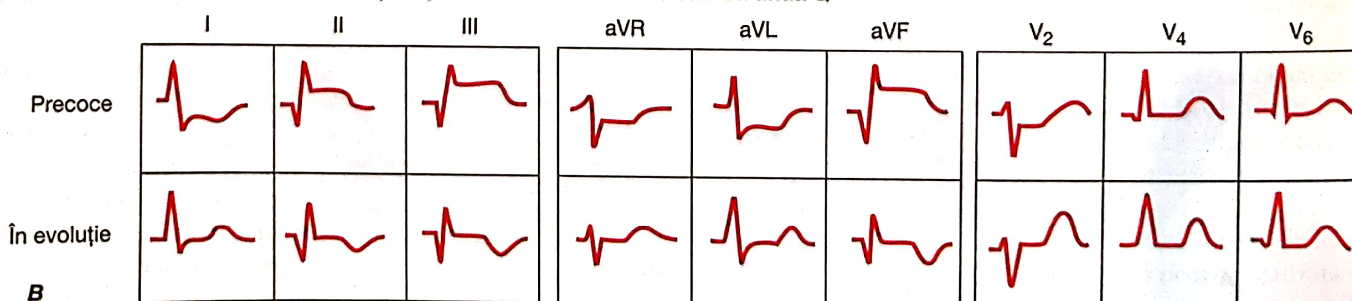


FIGURA 11-13
Secvența modificărilor depolarizării și repolarizării în infarctul miocardic cu undă Q **(A)** anterior și **(B)** posterior. În caz de infarct anterior, supradenivelarea ST în derivațiile DI, aVL și precordiale este însoțită de subdenivelare ST în oglindă, prezentă în derivațiile DII, DIII și aVF. Invers, infarctul inferior (sau posterior) se asociază cu subdenivelare ST în oglindă în derivațiile V1-V3. *(După Goldberger, 2006.)*

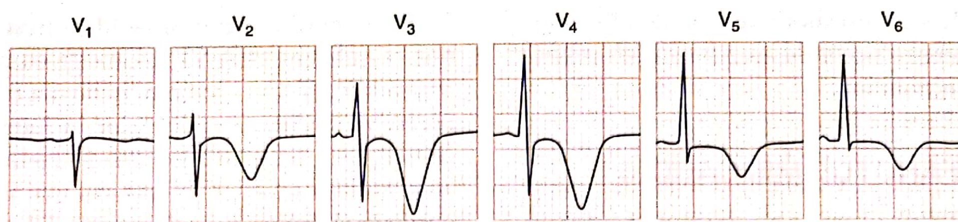
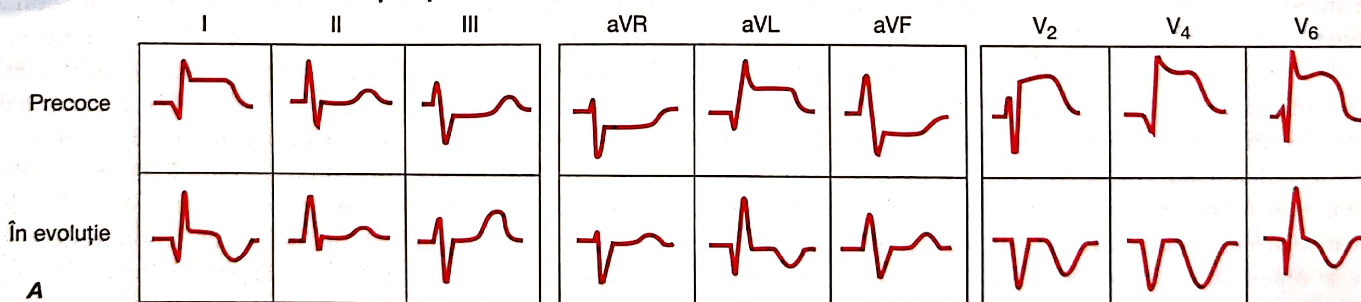


FIGURA 11-12
Ischemia severă de perete anterior (cu sau fără infarct) determină inversia undei T în derivațiile precordiale. Acest aspect are de obicei ca substrat stenoza severă a arterei coronare descendente anterioare stângi.

țesut miocardic determină scăderea amplitudinii undei R și apariția undelor Q în derivațiile anterioare sau inferioare (**Fig. 11-13**). În trecut se considera că undele Q apar numai în caz de infarct miocardic transmural, iar în infarctul subendocardic undele Q sunt absente. Însă unele studii detaliate de corelație între modificările ECG și anomaliile patologice au arătat că este posibil ca un infarct transmural să nu fie însoțit de apariția undelor Q, iar un infarct subendocardic (non-transmural) poate fi uneori asociat cu unde Q. Ca urmare, este mai adecvată clasificarea în infarct „cu undă Q" și infarct „fără undă Q". În **Fig. 11-14** sunt trecute în revistă principalele modificări acute ale ECG observate în sindroamele de cardiopatie ischemică. Diminuarea forțelor de depolarizare secundară infarctului posterior sau lateral induce creșterea reciprocă a amplitudinii undei R în derivațiile V1 și V2, fără apariția undei Q (cu rol diagnostic) în oricare dintre derivațiile convenționale. Infarctul atrial se asociază cu deviații ale segmentului PR (cauzate de prezența curentului de leziune atrial), modificări ale undei P sau aritmii atriale.

În următoarele săptămâni și luni după infarct, aceste modificări ale ECG-ului persistă sau încep să dispară. Normalizarea completă a ECG-ului după un infarct cu undă Q este rară, dar se poate produce, în special în cazul infarctelor de mici dimensiuni. Prin contrast, supradenivelarea ST apărută după un infarct cu undă Q și persistentă timp de câteva săptămâni sau mai mult se corelează în general cu prezența unei tulburări severe de motilitate a peretelui ventricular (dischinezie sau achinezie), însă nu neapărat cu existența unui anevrism ventricular.

Modificările ECG secundare ischemiei pot apărea spontan sau pot fi provocate prin efort fizic controlat (electrocardiografie de stres, Cap. 33). La pacienții cu cardiopatie ischemică severă, testul de efort induce în general ischemie



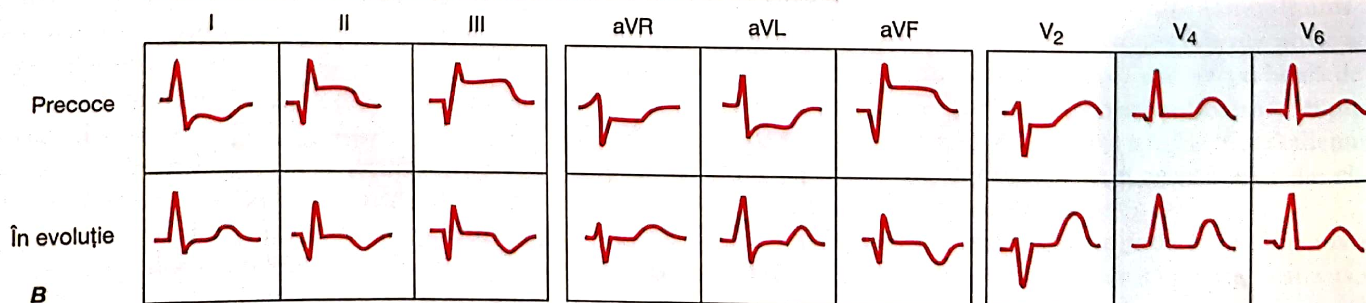


FIGURA 11-13
Secvența modificărilor depolarizării și repolarizării în infarctul miocardic cu undă Q (**A**) anterior și (**B**) posterior. În caz de infarct anterior, supradenivelarea ST în derivațiile DI, aVL și precordiale este însoțită de subdenivelare ST în oglindă, prezentă în derivațiile DII, DIII și aVF. Invers, infarctul inferior (sau posterior) se asociază cu subdenivelare ST în oglindă în derivațiile V1-V3. *(După Goldberger, 2006.)*

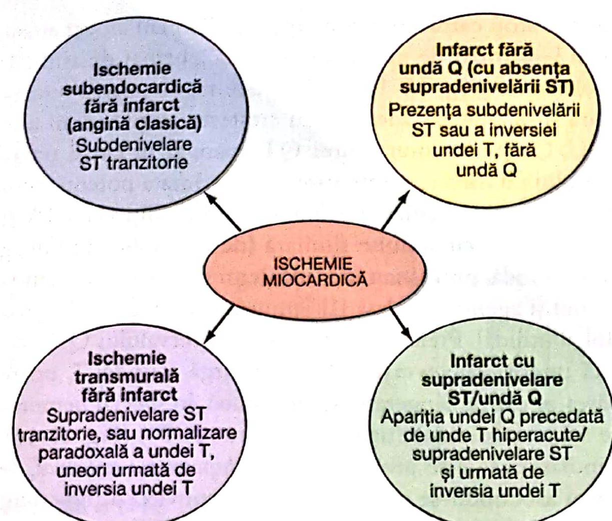


FIGURA 11-14

Variabilitatea modificărilor ECG în caz de ischemie miocardică acută. De asemenea, aspectul ECG-ului poate fi normal sau modificat în mod nespecific. Mai mult, aceste categorii nu sunt reciproc exclusive. De exemplu, infarctul fără supradenivelare ST poate evolua către infarct cu undă Q; supradenivelarea ST poate fi urmată de apariția infarctului fără undă Q; sau subdenivelarea ST asociată cu inversia undei T poate evolua către infarct cu undă Q. *(După Goldberger, 2006.)*

TABELUL 11-1

DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL AL SUPRADENIVELĂRII DE SEGMENT ST

Ischemie miocardică sau infarct miocardic
Ischemie transmurală fără infarct (angină Prinzmetal; uneori sindrom tako-tsubo)
Infarct miocardic acut
Modificări postinfarct miocardic (aspect sugestiv pentru anevrismul ventricular)
Pericardită acută
Variantă a aspectului normal (tipar de „repolarizare precoce")
Hipertrofie ventriculară stângă sau bloc de ramură stânga[a]
Alte cauze (mai rare)
Aspect Brugada (bloc de ramură dreaptă asociat cu supradenivelare ST în derivațiile precordiale drepte)[a]
Tratament cu antiaritmice din clasa 1C [a]
Cardioversie cu curent continuu
Hipercalcemie [a]
Hiperkaliemie [a]
Hipotermie (undă J sau unde Osborn)
Leziuni miocardice
Miocardită
Tumoră care invadează ventriculul stâng
Traumatisme ventriculare

[a] Modificările sunt localizate de obicei în V1-V2 sau V3.
Sursă: modificat după Goldberger, 2006.

subendocardică (subdenivelare ST orizontală sau descendentă, prezentă în mai multe derivații). Supradenivelarea ST în cursul efortului este observată de obicei după un infarct cu undă Q. Această modificare de repolarizare nu indică întotdeauna persistența ischemiei, dar se corelează puternic cu prezența tulburărilor de motilitate ale peretelui ventricular. Însă la pacienții *fără* antecedente de infarct supradenivelarea tranzitorie a segmentului ST în cursul efortului este un indicator de încredere pentru ischemia transmurală.

În ceea ce privește diagnosticul de cardiopatie ischemică, ECG-ul este o metodă cu sensibilitate și specificitate reduse. Deși aspectul ECG normal prezent observat o singură dată nu exclude diagnosticul de ischemie sau chiar infarct miocardic acut, persistența aspectului ECG normal *în cursul evoluției* unui infarct miocardic acut este foarte rară. Ca urmare, la pacienții cu durere toracică persistentă neînsoțită de modificări ECG diagnostice ar trebui întotdeauna cercetată etiologia non-coronariană a acestei prezentări (Cap. 4). Mai mult, modificările diagnostice de infarct miocardic acut sau ischemie în evoluție sunt adeseori mascate de prezența blocului de ramură stângă, stimularea prin pacemaker ventricular sau sindromul de preexcitație WPW. Pe de altă parte, există riscul excesului diagnostic de ischemie sau infarct pe baza supradenivelării sau a subdenivelării ST, a inversiei undei T, prezenței undelor T înalte sau a undelor Q, semne care uneori nu sunt cauzate de ischemia cardiacă (aspect de pseudoinfarct). De exemplu, supradenivelare ST similară cu cea din ischemie apare în caz de pericardită acută sau miocardită acută, este uneori o variantă a aspectului normal (aspect de „repolarizare precoce") sau se asociază cu diverse alte afecțiuni (**Tabelul 11-1**). În mod similar, undele T înalte nu indică întotdeauna modificări ischemice hiperacute, ci uneori reprezintă o variantă a aspectului normal sau sunt cauzate de hiperkaliemie, leziuni cerebrovasculare sau supraîncărcare de volum a ventriculului stâng (de exemplu, insuficiență mitrală, insuficiență aortică etc.).

În blocul de ramură stângă sau hipertrofia ventriculară dreaptă se observă frecvent supradenivelare a segmentului ST și unde T înalte în derivațiile V1 și V2, în absența ischemiei. Diagnosticul diferențial al prezenței undei Q (**Tabelul 11-2**) include variante fiziologice sau de poziție, hipertrofie ventriculară, leziuni miocardice non-coronariene acute sau cronice, cardiomiopatie hipertrofică și tulburări ventriculare de conducere. Subdenivelarea ST similară cu cea din ischemia subendocardică poate fi cauzată de tratamentul cu digoxină, hipertrofie ventriculară, hipokaliemie sau diverși alți factori. Inversia adâncă a undei T poate fi întâlnită în caz de hipertrofie ventriculară, cardiomiopatii, miocardită, leziuni cerebrovasculare (în special hemoragii intracraniene) etc.

FACTORI METABOLICI ȘI EFECTE ALE MEDICAMENTELOR

Diverși factori metabolici sau farmacologici produc anomalii ale ECG-ului, determinând îndeosebi modificări ale repolarizării (ST-T-U) și uneori prelungirea QRS. Anumite tulburări electrolitice potențial fatale pot fi diagnosticate și monitorizate folosind ECG. *Hiperkaliemia*

tamponadă pericardică sau boală pulmonară obstructivă cronică. Tahicardia sinusală cu prelungirea QRS și QT-(U), în special în contextul unor modificări ale statusului mintal, sugerează supradozare a antidepresivelor triciclice (Fig. 11-16). Triada undă T ascuțită (hiperkaliemie), prelungire QT secundară alungirii segmentului ST (hipocalcemie) și hipertrofie ventriculară stângă (hipertensiune arterială sistemică) indică prezența insuficienței renale cronice. Este esențială compararea ECG-ului actual cu ECG-uri anterioare. **Diagnosticul și tratamentul aritmiilor cardiace și al tulburărilor de conducere specifice sunt prezentate în Capitolele 15 și 16.**

ELECTROCARDIOGRAFIA COMPUTERIZATĂ

Sistemele ECG computerizate sunt larg folosite. Acestea permit păstrarea și recuperarea imediată a mii de înregistrări ECG. În ciuda progreselor realizate, interpretarea computerizată a ECG-ului are limite importante. Riscul de raportare incompletă sau inexactă este maxim la pacienții cu aritmii sau anomalii complexe. Ca urmare, interpretarea computerizată (inclusiv măsurarea intervalelor ECG fundamentale) nu ar trebui acceptată fără evaluarea atentă a traseelor de către clinician.

BIBLIOGRAFIE

ASHLEY E. A. et al.: An evidence-based review of the resting electrocardiogram as a screening technique for heart disease. *Prog Cardiovasc Dis* 44:55, 2001.

GOLDBERGER A. L.: *Clinical Electrocardiography: A Simplified Approach*, 7th ed. St. Louis, Mosby/Elsevier, 2006.

GUGLIN M. F. ,THATAI D.: Common errors in computer electrocardiogram interpretation. *Int J Cardiol* 106:232, 2006.

KRIGFIELD P. et al.: Recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram. Part I: The electrocardiogram and its standardization. *J Am Coll Cardiol* 49:1109, 2007.

MIRVIS D. M., GOLDBERGER A. L.: Electrocardiography, in *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*, 8th ed, P. Libby et al. (eds). Philadelphia, Saunders, 2008.

SURAWICZ B., KNILANS T. K.: *Chou's Electrocardiography in Clinical Practice*, 5th ed. Philadelphia, Saunders, 2001.

WAGNER G. et al.: Recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram. Part VI: Acute myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol* 53:1003, 2009.



CAPITOLUL 12

EVALUAREA CARDIACĂ PRIN METODE IMAGISTICE NEINVAZIVE: ECOCARDIOGRAFIA, CARDIOLOGIA NUCLEARĂ ȘI RMN/CT

Rick A. Nishimura ■ Raymond J. Gibbons ■ James F. Glockner ■ A. Jamil Tajik

În ultimele decade practicarea cardiologiei a fost îmbogățită semnificativ de folosirea imagisticii cardiace. Ecocardiografia bidimensională (2D) permite vizualizarea directă a cordului în timp real folosind ultrasunete, oferind posibilitatea de evaluare rapidă a miocardului, a camerelor cardiace, a valvelor, pericardului și a vaselor mari. Ecocardiografia Doppler măsoară viteza eritrocitelor circulante și în ceea ce privește evaluarea hemodinamicii, a devenit o alternativă neinvazivă la cateterizarea cardiacă. Ecocardiografia transesofagiană (TEE) se folosește pentru obținerea unor imagini cu rezoluție înaltă ale structurilor cardiace posterioare, în special atriul stâng, valva mitrală și aorta. Cardiologia nucleară presupune folosirea izotopilor radioactivi pentru evaluarea perfuziei miocardice și a funcției ventriculare, și a contribuit marcant la investigarea pacienților cu cardiopatie ischemică. RMN și CT sunt modalități imagistice care permit analiza structurală și funcțională detaliată a cordului, prin furnizarea de imagini cu rezoluție mare. Aceste metode sunt utile îndeosebi pentru evaluarea formațiunilor tumorale cardiace, a pericardului și a vaselor mari. RMN efectuată în timpul testului de stres permite examinarea concomitentă a funcției și a perfuziei ventriculare. Folosirea CT pentru detectarea calcificărilor, precum și a angiografiei TC pentru vizualizarea directă a acestora, se utilizează pe scară tot mai largă la pacienții cu suspiciune de boală coronariană (CAD). Acest capitol oferă o imagine de ansamblu a conceptelor fundamentale specifice acestor modalități imagistice, precum și indicațiile clinice ale fiecărei proceduri. **Ilustrațiile din acest capitol sunt suplimentate cu imagini în dinamică și cu alte imagini statice, incluse în** capitolul 42.

ECOCARDIOGRAFIA

ECOCARDIOGRAFIA BIDIMENSIONALĂ

Principii fundamentale

Ecografia 2D folosește principiul reflectării ultrasunetelor la nivelul structurilor cardiace pentru a produce imagini ale inimii (Tabelul 12-1). În cazul ecocardiografiei transtoracice (TTE), sonda ecografică este ținută de examinator în mână și plasată direct pe peretele toracic. La unii pacienți se recomandă TEE, în timpul căreia sonda ecografică montată în vârful unui endoscop este introdusă în esofag și orientată către structurile cardiace.

TABELUL 12-1

UTILITATEA CLINICĂ A ECOCARDIOGRAFIEI

Ecocardiografia bidimensională
- Camerele cardiace
  - Dimensiuni
  - Hipertrofie ventriculară stângă
  - Anomalii regionale ale motilității parietale
- Structurile valvulare
  - Morfologie și motilitate
- Pericardul
  - Efuziune
  - Tamponadă
- Formațiunile tumorale
- Vasele mari

Ecocardiografia de stres
- Bidimensională
  - Ischemie miocardică
  - Miocard viabil
- Doppler
  - Afectare valvulară

Ecocardiografia Doppler
- Stenoza valvulară
  - Gradient
- Suprafața orificiului valvular
- Insuficiența valvulară
  - Evaluare semicantitativă
- Presiunile intracardiace
- Evaluarea fluxului sangvin intracardiac
- Umplerea diastolică
- Șunturile intracardiace

Ecocardiografia transesofagiană
- Imagini inadecvate obținute prin ecocardiografie transtoracică
- Boală aortică
- Endocardită infecțioasă
- Detectarea unei eventuale surse de embolie
- Evaluarea protezelor valvulare
- Intraoperatorie



FIGURA 12-1
Imagine de ecocardiografie bidimensională efectuată la un pacient sănătos cu cord de aspect normal. Imagini obținute în timpul sistolei și diastolei **(A)** și sistolei **(B)** la nivelul ferestrei parasternale ax lung. În sistolă se observă îngroșarea miocardului și reducerea dimensiunilor ventriculului stâng (VS). Cuspele valvulare sunt subțiri și se deschid larg. Imagini obținute în timpul diastolei **(C)** și sistolei **(D)** la nivelul ferestrei parasternale ax scurt, care ilustrează reducerea dimensiunilor ventriculului stâng în timpul sistolei și creșterea grosimii peretelui ventricular. AS, atriu stâng; VD, ventricul drept; Ao, aortă.

Ecocardiografele actuale sunt portabile și pot fi transportate ușor la patul pacientului. Așadar, unul dintre principalele avantaje ale ecocardiografiei față de alte modalități imagistice este posibilitatea obținerii de imagini în timp real ale structurilor cardiace și interpretarea imediată a acestora. Au apărut și aparate de ecocardiografie care pot fi ținute în mână (având greutate < 2,7 kg), ceea ce ușurează semnificativ efectuarea ecografiei cardiace. Acestea devin o modalitate esențială de diagnosticare inițială a pacienților în stare critică prezenți în departamentul de urgență sau la terapie intensivă.

Una dintre limitele TTE este imposibilitatea de a obține imagini de înaltă calitate la toți pacienții, în special la cei cu perete toracic gros sau cu afecțiuni pulmonare severe, deoarece ultrasunetele sunt slab transmise prin parenchimul pulmonar. În prezent, pentru accentuarea limitelor endocardice la pacienții cu ferestre de vizualizare inadecvate se pot folosi tehnologii noi, cum sunt imagistica armonică și administrarea substanțelor de contrast (care parcurg circulația pulmonară).

Dimensiunile și funcționarea camerelor cardiace

Ecocardiografia 2D este o modalitate imagistică ideală pentru evaluarea dimensiunilor și a funcționării ventriculului stâng (VS) (Fig. 12-1). Clinicienii cu experiență pot realiza direct pe baza imaginilor 2D o evaluare calitativă a dimensiunilor și a funcției sistolice ventriculare. Ecografia cardiacă 2D este utilă pentru diagnosticarea hipertrofiei VS și este modalitatea imagistică de elecție pentru stabilirea diagnosticului de cardiomiopatie hipertrofică. Celelalte camere cardiace (atriul stâng și camerele cardiace drepte) se evaluează prin analiză vizuală.

Anomaliile valvulare

(Vezi Cap. 20) Ecocardiografia 2D reprezintă „standardul de aur" pentru evaluarea imagistică a morfologiei și motilității valvelor cardiace. Se pot analiza grosimea și mobilitatea foițelor valvulare, gradul calcificării valvulare și aspectul structurilor subvalvulare și supravalvulare. Stenozele pot fi diagnosticate cu precizie pe baza îngroșării și mobilității reduse ale valvei. De asemenea, ecocardiografia 2D este standardul de aur pentru diagnosticarea stenozei mitrale, manifestată prin limitarea mobilității și aspectul concav al valvei; severitatea stenozei poate fi estimată pe baza măsurării directe a suprafeței orificiului valvular mitral. Prin ecografie cardiacă 2D se pot stabili prezența și adeseori etiologia stenozei valvelor semilunare (Fig. 12-2), dar determinarea severității acesteia necesită ecocardiografie Doppler (vezi mai jos). Diagnosticul de insuficiență valvulară trebuie stabilit prin ecocardiografie Doppler, însă ecografia cardiacă 2D este utilă pentru stabilirea etiologiei, precum și pentru evaluarea efectelor insuficienței valvulare asupra dimensiunilor, formei și funcției ventriculare.

TABELUL 12-1

UTILITATEA CLINICĂ A ECOCARDIOGRAFIEI

- **Ecocardiografia bidimensională**
  - Camerele cardiace
    - Dimensiuni
    - Hipertrofie ventriculară stângă
    - Anomalii regionale ale motilității parietale
  - Structurile valvulare
    - Morfologie și motilitate
  - Pericardul
    - Efuziune
    - Tamponadă
  - Formațiunile tumorale
  - Vasele mari
- **Ecocardiografia de stres**
  - Bidimensională
    - Ischemie miocardică
    - Miocard viabil
  - Doppler
    - Afectare valvulară
- **Ecocardiografia Doppler**
  - Stenoza valvulară
    - Gradient
  - Suprafața orificiului valvular
  - Insuficiența valvulară
    - Evaluare semicantitativă
  - Presiunile intracardiace
  - Evaluarea fluxului sangvin intracardiac
  - Umplerea diastolică
  - Șunturile intracardiace
- **Ecocardiografia transesofagiană**
  - Imagini inadecvate obținute prin ecocardiografie transtoracică
  - Boală aortică
  - Endocardită infecțioasă
  - Detectarea unei eventuale surse de embolie
  - Evaluarea protezelor valvulare
  - Intraoperatorie

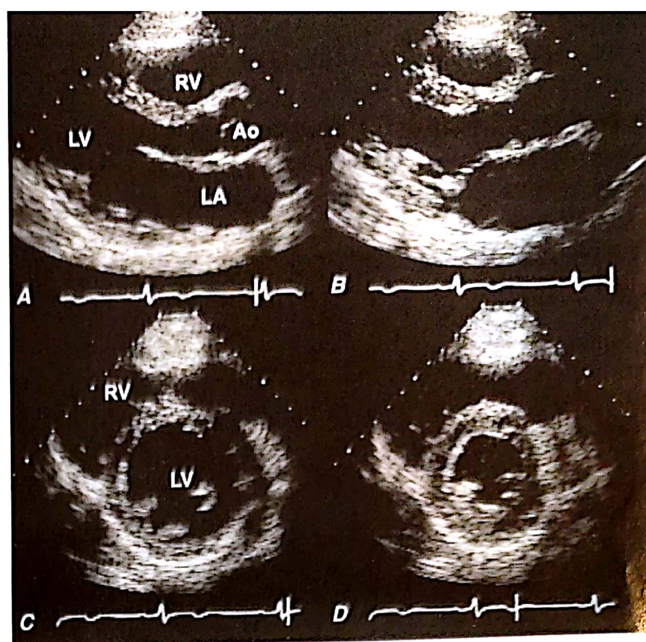


FIGURA 12-1
Imagine de ecocardiografie bidimensională efectuată la un pacient sănătos cu cord de aspect normal. Imagini obținute în timpul sistolei și diastolei **(A)** și sistolei **(B)** la nivelul ferestrei parasternale ax lung. În sistolă se observă îngroșarea miocardului și reducerea dimensiunilor ventriculului stâng (VS). Cuspele valvulare sunt subțiri și se deschid larg. Imagini obținute în timpul diastolei **(C)** și sistolei **(D)** la nivelul ferestrei parasternale ax scurt, care ilustrează reducerea dimensiunilor ventriculului stâng în timpul sistolei și creșterea grosimii peretelui ventricular. AS, atriu stâng; VD, ventricul drept; Ao, aortă.

Ecocardiografele actuale sunt portabile și pot fi transportate ușor la patul pacientului. Așadar, unul dintre principalele avantaje ale ecocardiografiei față de alte modalități imagistice este posibilitatea obținerii de imagini în timp real ale structurilor cardiace și interpretarea imediată a acestora. Au apărut și aparate de ecocardiografie care pot fi ținute în mână (având greutate < 2,7 kg), ceea ce ușurează semnificativ efectuarea ecografiei cardiace. Acestea devin o modalitate esențială de diagnosticare inițială a pacienților în stare critică prezenți în departamentul de urgență sau la terapie intensivă.

Una dintre limitele TTE este imposibilitatea de a obține imagini de înaltă calitate la toți pacienții, în special la cei cu perete toracic gros sau cu afecțiuni pulmonare severe, deoarece ultrasunetele sunt slab transmise prin parenchimul pulmonar. În prezent, pentru accentuarea limitelor endocardice la pacienții cu ferestre de vizualizare inadecvate se pot folosi tehnologii noi, cum sunt imagistica armonică și administrarea substanțelor de contrast (care parcurg circulația pulmonară).

Dimensiunile și funcționarea camerelor cardiace

Ecocardiografia 2D este o modalitate imagistică ideală pentru evaluarea dimensiunilor și a funcționării ventriculului stâng (VS) (Fig. 12-1). Clinicienii cu experiență pot realiza direct pe baza imaginilor 2D o evaluare calitativă a dimensiunilor și a funcției sistolice ventriculare. Ecografia cardiacă 2D este utilă pentru diagnosticarea hipertrofiei VS și este modalitatea imagistică de elecție pentru stabilirea diagnosticului de cardiomiopatie hipertrofică. Celelalte camere cardiace (atriul stâng și camerele cardiace drepte) se evaluează prin analiză vizuală.

Anomaliile valvulare

(Vezi Cap. 20) Ecocardiografia 2D reprezintă „standardul de aur" pentru evaluarea imagistică a morfologiei și motilității valvelor cardiace. Se pot analiza grosimea și mobilitatea foițelor valvulare, gradul calcificării valvulare și aspectul structurilor subvalvulare și supravalvulare. Stenozele pot fi diagnosticate cu precizie pe baza îngroșării și mobilității reduse ale valvei. De asemenea, ecocardiografia 2D este standardul de aur pentru diagnosticarea stenozei mitrale, manifestată prin limitarea mobilității și aspectul concav al valvei; severitatea stenozei poate fi estimată pe baza măsurării directe a suprafeței orificiului valvular mitral. Prin ecografie cardiacă 2D se pot stabili prezența și adeseori etiologia stenozei valvelor semilunare (Fig. 12-2), dar determinarea severității acesteia necesită ecocardiografie Doppler (vezi mai jos). Diagnosticul de insuficiență valvulară trebuie stabilit prin ecocardiografie Doppler, însă ecografia cardiacă 2D este utilă pentru stabilirea etiologiei, precum și pentru evaluarea efectelor insuficienței valvulare asupra dimensiunilor, formei și funcției ventriculare.

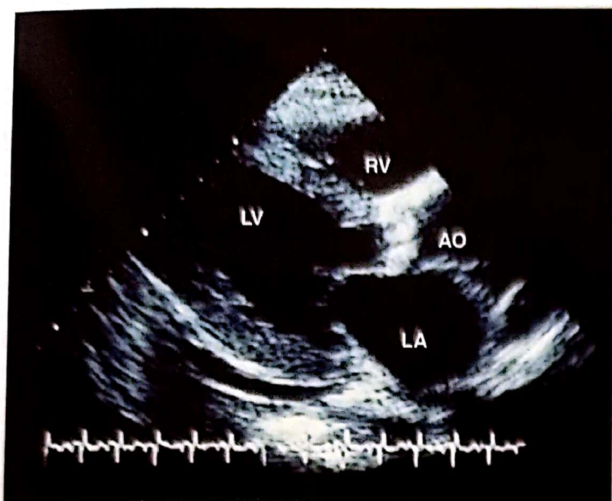


FIGURA 12-2
Imagine de ecocardiografie bidimensională obținută în fereastra parasternală ax lung la un pacient cu stenoză aortică. Valva aortică este calcificată și prezintă deschidere limitată în cursul sistolei. Ao, aortă; RV, ventricul drept; LA, atriu stâng; LV, ventricul stâng.

Afecțiunile pericardice

(Vezi Cap. 22) Ecocardiografia 2D este modalitatea imagistică de elecție pentru detectarea revărsatului pericardic, care se vizualizează ușor sub forma unei structuri ovalare ecotransparente de culoare neagră care înconjoară inima (Fig. 22-4). La pacienții cu tamponadă și instabilitate hemodinamică, ecografia cardiacă arată de obicei dilatația venei cave inferioare, colapsul atriului drept și ulterior colapsul ventriculului drept (de obicei în porțiunea ventriculară bazală). Tratamentul standard actual este pericardiocenteza efectuată sub ghidaj ecografic. Folosind ecocardiografia 2D se poate vizualiza direct localizarea lichidului pericardic și se poate alege punctul de introducere a acului.

Formațiunile tumorale intracardiace

(Vezi Cap. 23) Formațiunile tumorale intracardiace pot fi vizualizate cu ajutorul ecocardiografiei 2D, cu condiția ca imaginile obținute să fie de calitate adecvată. Leziunile solide apar sub forma unor structuri ecodense și sunt situate în camerele cardiace sau infiltrează miocardul sau pericardul. Un tromb prezent în VS se vizualizează sub forma unei structuri ecodense, localizate de obicei apical și asociate cu tulburări regionale de motilitate parietală. Aspectul și mobilitatea trombului sunt factori predictivi pentru apariția evenimentelor embolice. Vegetațiile au aspect de formațiuni dense liniare mobile atașate de foițele valvulare. Diagnosticul de mixom atrial poate fi stabilit dacă se observă o formațiune tumorală cu contur net, atașată de septul atrial (Fig. 23-1). Pentru delimitarea mai clară a formațiunilor tumorale miocardice (în special a celor cu diametru < 1 cm) este necesară uneori folosirea TEE pentru a obține imagini cu rezoluție înaltă.

Boala aortică

(Vezi Cap. 38) Ecocardiografia 2D poate oferi informații foarte utile despre afecțiunile aortice. Abordarea transtoracică permite vizualizarea aortei ascendente, a arcului aortic și a aortei descendente. Diagnosticul definitiv în cazul suspiciunii disecției de aortă necesită de obicei TEE, prin care se obțin rapid imagini cu rezoluție înaltă ale aortei ascendente și descendente (**Fig. 12-3**).

ECOCARDIOGRAFIA DOPPLER

Principii fundamentale

Ecocardiografia Doppler folosește reflectarea ultrasunetelor la nivelul eritrocitelor circulante pentru a măsura viteza sângelui care străbate structurile valvulare, camerele cardiace și vasele mari. Metoda permite evaluarea neinvazivă a fluxului sangvin normal sau anormal. *Ecografia Doppler color* afișează fluxurile în timp real, suprapuse peste o imagine

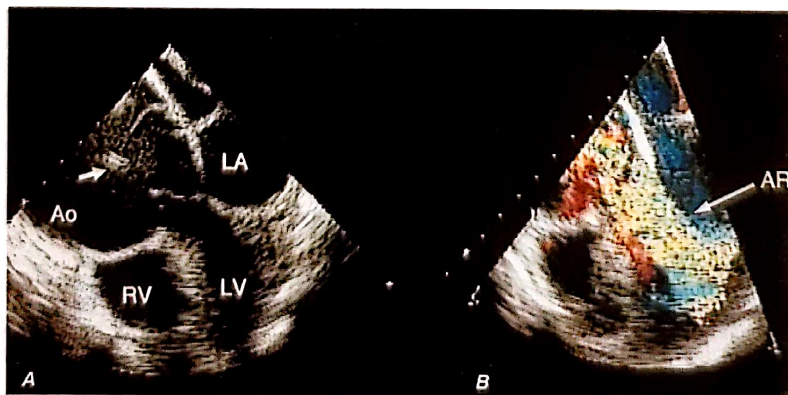


FIGURA 12-3
Imagine de ecografie cardiacă transesofagiană la un pacient cu aortă dilatată, disecție de aortă și insuficiență aortică severă. ***A.*** Imagine bidimensională alb-negru a cordului în diastolă, obținută în fereastra apicală. Săgeata indică pliul intimal prezent la nivelul aortei ascendente dilatate. ***B.*** Imagine cu reprezentarea color a fluxului sangvin, care evidențiază un jet de aspect mozaicat cauzat de insuficiența aortică. Ao, aortă; RV, ventricul drept; AR, insuficiență aortică; LA atriu stâng.

de ecocardiografie 2D. Sensul de curgere este indicat prin culori diferite (culoarea roșie arată deplasarea sângelui către sonda ecografică, în timp ce culoarea albastră indică circulația în sens opus; curgerea turbulentă este reprezentată prin culoarea verde. *Ecocardiografia Doppler pulsat* măsoară viteza sângelui într-o anumită regiune a imaginii de ecografie cardiacă 2D. *Ecocardiografia Doppler continuu* permite măsurarea vitezelor înalte ale fluxului sangvin orientat de-a lungul liniei de emitere a ultrasunetelor, aspect util în caz de stenoză valvulară, insuficiență valvulară sau șunt intracardiac. Folosind o versiune modificată a ecuației Bernoulli, aceste viteze ajută la determinarea gradienților de presiune intracardiaci.

$$\text{Variația de presiune} = 4 \times \text{viteza}^2$$

Derivarea gradientului de presiune permite calcularea presiunilor intracardiace și aprecierea severității stenozei.

Ecocardiografia Doppler tisular măsoară viteza mișcării miocardice. Viteza miocardului este cu câteva ordine de mărime mai mică decât cea a fluxului sangvin. Aceasta se poate utiliza pentru a determina rata de dezvoltare a tensiunii parietale, un indicator cantitativ al contracției și al relaxării miocardice regionale.

Gradienții transvalvulari

Viteza fluxului sangvin la nivelul valvelor cardiace stenozate este crescută. Pentru a determina gradientul momentan transvalvular se folosește ecocardiografia Doppler continuu.

Insuficiența valvulară

Diagnosticul de insuficiență valvulară se stabilește când ecocardiografia Doppler evidențiază un flux transvalvular retrograd anormal. Metoda folosită cel mai frecvent pentru detectarea insuficienței valvulare este cea Doppler color, prin care se vizualizează un jet turbulent cu viteză înaltă direcționat spre camera cardiacă situată proximal de valva insuficientă (Fig. 12-3). Prin analiza dimensiunilor și a extensiei jetului de regurgitare se poate realiza o estimare semicantitativă a severității insuficienței valvulare.

Presiunile intracardiace

Acestea pot fi calculate folosind valoarea maximă a semnalului înregistrat prin metoda Doppler continuu. Introducând valoarea măsurată în ecuația Bernoulli, se presupunând că presiunea atrială dreaptă este 10 mmHg, înseamnă că presiunea sistolică ventriculară dreaptă este 130 mmHg. Dacă nu există obstrucție a tractului de ejecție al ventriculului drept, această valoare indică hipertensiune pulmonară severă, cu presiune sistolică în artera pulmonară de 130 mmHg.

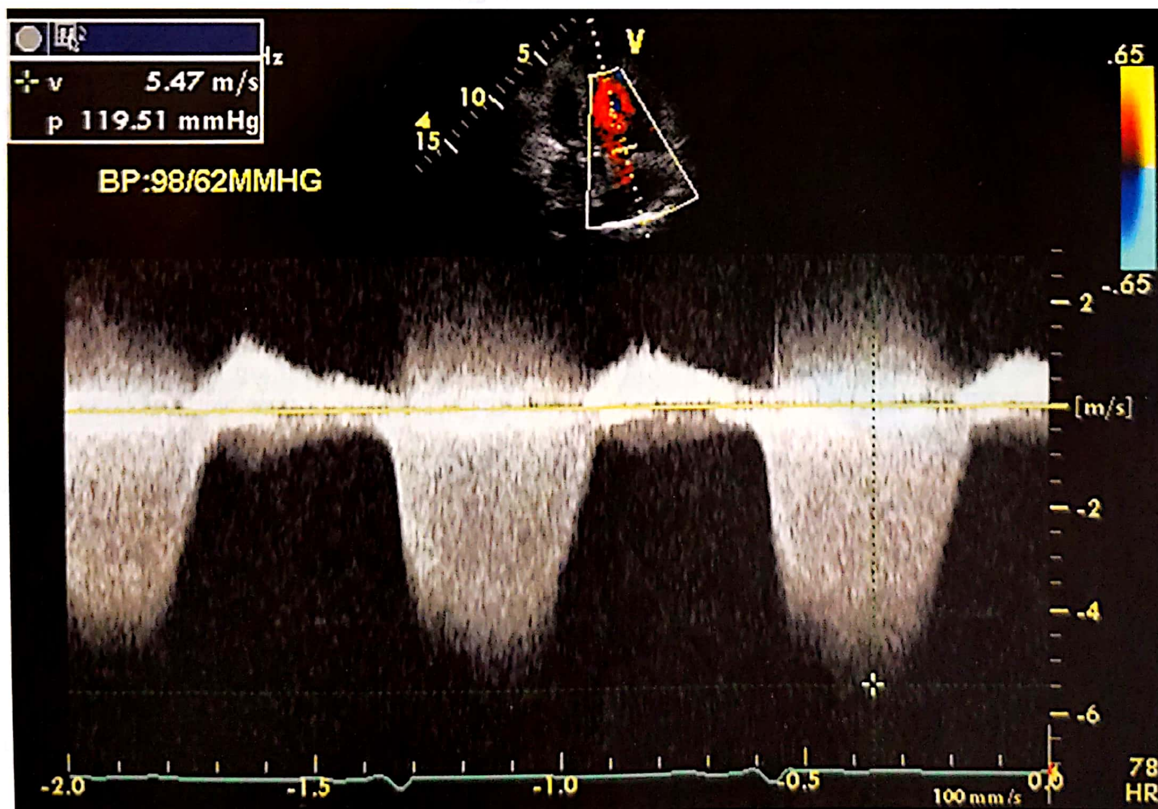


FIGURA 12-4

Evaluare Doppler continuu a insuficienței tricuspidiene la un pacient cu hipertensiune pulmonară. Viteza fluxului sangvin între ventriculul drept și ventriculul stâng este crescută la 5,4 m/s. Folosind ecuația Bernoulli modificată, valoarea calculată pentru gradientul maxim de presiune între ventriculul drept și atriul drept în timpul sistolei este 120 mmHg.

determină gradientul de presiune între două camere cardiace. Metoda este aplicată frecvent în cazul insuficienței tricuspidiene, deoarece permite calcularea gradientului de presiune sistolică între atriul drept și ventriculul drept. Prin adăugarea la acest gradient a presiunii atriale drepte estimate se obține o valoare derivată a presiunii sistolice ventriculare drepte. În absența obstrucției tractului de ejecție al ventriculului drept, aceasta din urmă este egală cu presiunea sistolică din artera pulmonară (**Fig. 12-4**).

Debitul cardiac

Fluxul sangvin (volumul bătaie și debitul cardiac) poate fi măsurat neinvaziv cu ajutorul ecocardiografiei Doppler. Fluxul se calculează efectuând produsul între aria de secțiune transversală a vasului sau a camerei cardiace prin care circulă sângele și viteza de circulație a sângelui (evaluată prin metoda Doppler continuu). Pentru calculul fluxului pulsatil se integrează în funcție de timp și viteză; prin înmulțirea valorii obținute cu aria de secțiune transversală (de exemplu, a rădăcinii aortice) se determină volumul bătaie, iar înmulțirea acestuia cu frecvența cardiacă permite estimarea debitului cardiac.

Umplerea diastolică

Ecocardiografia Doppler permite evaluarea neinvazivă a umplerii ventriculare diastolice. Reprezentarea grafică a vitezei fluxului transmitral reflectă valoarea relativă a gradienților de presiune prezenți între atriul stâng și ventriculul stâng în cursul diastolei. Aceștia sunt influențați de viteza relaxării ventriculare, forța de propulsie transvalvulară a sângelui și complianța ventriculară. Disfuncția diastolică este progresivă și poate fi evaluată cu ajutorul curbelor care reprezintă viteza fluxului măsurată prin metoda Doppler. În faza inițială a disfuncției diastolice este afectată predominant relaxarea VS, cu reducerea fluxului transmitral precoce și creșterea compensatorie a fluxului în timpul contracției atriale (**Fig. 12-5**). Pe măsură ce boala progresează și complianța ventriculară scade, presiunea atrială stângă se mărește, iar ca urmare viteza fluxului transmitral precoce devine mai mare și perioada de decelerare a fluxului în protodiastolă se reduce, astfel încât tiparul de umplere redevine normal (*pseudonormalizare*). La pacienții cu disfuncție diastolică foarte severă presiunea atrială stângă crește și mai mult, astfel încât viteza fluxului protodiastolic devine și mai mare (*tipar de umplere restrictivă*). Prin analiza Doppler tisular a mișcării inelului valvular se obțin informații suplimentare despre proprietățile diastolice.

Afecțiunile cardiace congenitale

(Vezi Cap. 19) Ecocardiografia 2D și cea Doppler sunt utile pentru evaluarea pacienților cu afecțiuni cardiace congenitale. Aceste metode permit investigarea stenozelor și a insuficiențelor valvulare. Este posibilă detectarea șunturilor intracardiace (Fig. 19-1). De asemenea, se poate determina permeabilitatea șunturilor create chirurgical.

ECOCARDIOGRAFIA DE STRES

De obicei, ecocardiografia 2D și ecocardiografia Doppler se efectuează cu pacientul în repaus. Dacă evaluarea se repetă în timpul efortului sau stresului indus farmacologic, pot fi obținute informații suplimentare. Ecocardiografia de stres este indicată în principal pentru confirmarea suspiciunii de cardiopatie ischemică și estimarea severității acesteia (vezi mai jos).

Reducerea contractilității unei regiuni miocardice ischemice, numită *tulburare regională a motilității parietale*, poate fi detectată înainte de apariția simptomelor sau a modificărilor electrocardiografice. Elementele care indică ischemia miocardică sunt apariția unor noi tulburări regionale de

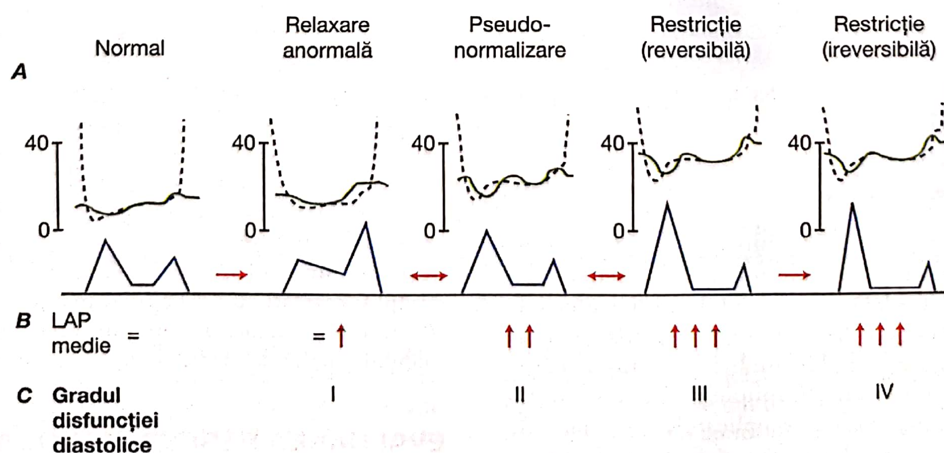


FIGURA 12-5
Diagramă care ilustrează progresia disfuncției diastolice. **A.** Presiunile atrială stângă și ventriculară stângă. **B.** Viteza fluxului transmitral măsurată prin ecocardiografie Doppler. **C.** Gradul disfuncției diastolice. LAP, presiune atrială stângă.

motilitate parietală, scăderea fracției de ejecție și creșterea volumului telesistolic în timpul testului de stres. Efortul efectuat de pacient se desfășoară conform unor protocoale prestabilite, folosind covorul rulant înclinat sau bicicleta staționară. Evaluarea ecocardiografică se realizează înainte și imediat după efort. La pacienții care nu pot depune efort fizic se poate opta pentru inducerea farmacologică a stresului prin perfuzie cu dobutamină, care crește necesarul miocardic de oxigen. Ecografia cardiacă cu dobutamină s-a folosit și pentru evaluarea viabilității miocardice la pacienții cu disfuncție sistolică marcată și CAD asociată.

Ecocardiografia Doppler se poate efectua în repaus și după inducerea stresului la pacienții cu valvulopatii cardiace, pentru a determina răspunsul hemodinamic la stres. La cei cu debit cardiac scăzut și stenoză aortică cu gradient redus, modificarea gradientului consecutiv stimulării cu dobutamină are valoare diagnostică și terapeutică.

ECOCARDIOGRAFIA TRANSESOFAGIANĂ

TEE este utilă când informațiile obținute prin TTE sunt limitate. TEE permite diagnosticarea facilă a afecțiunilor aortice (de exemplu, disecția de aortă, Fig. 12-3). Una din cele mai frecvente indicații pentru TEE este căutarea focarelor embolice, deoarece metoda permite identificarea trombilor atriali, a persistenței foramen ovale și a plăcilor aortice. Pot fi vizualizate și alte formațiuni tumorale, în special cele atriale. Tehnica se folosește înainte de cardioversie la pacienții cu fibrilație atrială, pentru a detecta un eventual tromb prezent în atriul stâng sau auriculul stâng. Când atriul este liber, cardioversia se poate realiza în siguranță, cu condiția ca înainte, în timpul și după procedură pacientul să primească tratament anticoagulant adecvat.

ECOCARDIOGRAFIA DE URGENȚĂ

Unul dintre principalele avantaje ale ecocardiografiei este capacitatea a obține și interpreta imediat, la patul pacientului, imagini ale structurilor cardiace. Din acest motiv, ecocardiografia a devenit modalitatea imagistică ideală pentru urgențele cardiologice.

Instabilitatea hemodinamică

La pacienții cu instabilitate hemodinamică, ecocardiografia permite determinarea volumului și a funcției VS, a volumului și a funcției VD și a prezenței insuficienței valvulare acute sau a tamponadei pericardice. Metoda este utilă în special la pacienții cu instabilitate hemodinamică apărută după un infarct miocardic (Capitolele 35 și 38), în cazul cărora pot fi diagnosticate complicațiile mecanice (de exemplu, ruptură de mușchi papilar, defect septal ventricular, perforație miocardică asociată cu tamponadă, infarct ventricular drept) care trebuie diferențiate de disfuncția sistolică severă a VS.

Durerea toracică

(Vezi Cap. 4) Ecocardiografia poate fi utilă la anumiți pacienți cu sindrom algic toracic. În caz de aspect electrocardiografic echivoc, prezența tulburărilor regionale ale motilității parietale, evidențiată prin ecografie cardiacă, poate stabili diagnosticul de ischemie miocardică și astfel etiologia durerii. Prin ecocardiografie pot fi diagnosticate și alte cauze ale durerii toracice, cum ar fi disecția aortică acută sau pericardita cu revărsat pericardic.

CARDIOLOGIE NUCLEARĂ

PRINCIPII FUNDAMENTALE DE CARDIOLOGIE NUCLEARĂ

Toate studiile de cardiologie nucleară depind de injectarea în circulația pacientului a unor izotopi care emit fotoni (de obicei radiație gama generată prin dezintegrare atomică). Imagistica cu radionuclizi presupune folosirea unor detectoare speciale pentru acest tip de fotoni.

EVALUAREA FUNCȚIEI VENTRICULARE

Angiografia radioizotopică la echilibru, numită și *imagistică statică secvențială multiplă a volumului sangvin intracardiac* (*multiple-gated blood pool imaging*), presupune obținerea de imagini ale moleculelor de albumină sau ale eritrocitelor marcate cu ^{99m}Tc, după distribuirea uniformă a acestora în circulația sangvină. Pe parcursul mai multor cicluri cardiace, în momente bine stabilite ale fiecărui ciclu cardiac (determinate cu ajutorul electrocardiografiei), se obțin instantanee (imagini statice) ale izotopilor distribuiți uniform în volumul sangvin intracardiac; pentru a se putea obține o imagine clară este necesară înregistrarea unui număr suficient de fotoni, astfel încât imaginea finală a cordului într-un anumit moment al ciclului cardiac reprezintă suma mai multor imagini „statice" obținute pentru momentul respectiv la cicluri cardiace succesive. Este necesar însă ca frecvența cardiacă să fie relativ constantă. Această tehnică reprezintă o modalitate exactă și reproductibilă de evaluare a funcției ventriculare stângi. Cel mai frecvent se folosește când ecocardiografia este dificilă din punct de vedere tehnic sau disfuncția marcată a VS necesită analiză cantitativă precisă.

Tomografia computerizată instantanee cu emisia unui singur foton (SPECT) este o tehnică de cardiologie nucleară folosită cel mai frecvent pentru evaluarea fracției de ejecție și a motilității regionale a pereților ventriculari. De obicei se efectuează după începerea testului de stres și presupune obținerea unor imagini ale perfuziei miocardice folosind compuși marcați cu ^{99m}Tc (vezi mai jos). Limitele camerei VS sunt determinate de către un sistem automat, iar pentru calculul fracției de ejecție se folosește un model geometric.

EVALUAREA PERFUZIEI MIOCARDICE CU AJUTORUL SPECT

(Vezi Cap. 33) Măsurarea perfuziei miocardice prin tehnici de cardiologie nucleară este în prezent larg folosită

pentru evaluarea cardiopatiei ischemice. Radioizotopii sunt injectați în repaus și după inducerea stresului, iar imaginile obținute depind de captarea miocardică regională a acestora proporțional cu fluxul sangvin local. Perfuzia miocardică poate crește de până la cinci ori în timpul efortului maximal comparativ cu starea de repaus. În prezența unei stenoze coronariene fixe, circulația în teritoriul deservit de artera afectată nu crește în mod corespunzător, astfel încât apar diferențe de flux sangvin și distribuția izotopilor devine neomogenă. La pacienții care nu pot face efort fizic, pentru creșterea fluxului sangvin se folosesc agenți farmacologici. Medicamentele recomandate în acest sens sunt adenozina și dipiridamolul, care cresc fluxul în aceeași măsură ca efortul fizic. La pacienții cu afecțiuni pulmonare bronhospastice (care reprezintă o contraindicație pentru administrarea de adenozină sau dipiridamol) se folosește dobutamina, însă aceasta nu crește perfuzia miocardică la fel de mult.

Primul izotop radioactiv folosit în acest scop a fost ^{201}Tl (taliu). În mare parte acesta a fost înlocuit de ^{99m}Tc, care emite fotoni cu energie mai mare și are timp de înjumătățire mai mic, astfel încât se pot administra doze crescute și se pot obține imagini de calitate mai bună (**Fig. 12-6**). Există doi agenți de perfuzie miocardică marcați cu technețiu, care se folosesc în mod curent: tetrofosmin și sestamibi. La fel ca taliul, atât tetrofosminul, cât și sestamibi se distribuie la nivel miocardic în funcție de fluxul sangvin, iar captarea în miocite presupune integritatea membranelor celulare și viabilitatea celulelor miocardice. Ambii agenți sunt reținuți în celulă într-o manieră aproape ireversibilă. Ca urmare, este necesară injectarea repetată, o dată în repaus și o dată în cursul testului de stres.

TOMOGRAFIA CU EMISIE DE POZITRONI

Bazele fizice ale tomografiei cu emisie de pozitroni (PET) sunt diferite de cele ale tehnicilor standard cu radionuclizi descrise mai sus. Emisia de pozitroni este un tip de dezintegrare beta a unor izotopi instabili. În cadrul unui astfel de izotop, un proton se dezintegrează spontan dând naștere la un neutron, un neutrino și o particulă β+ (pozitron). Eliberarea spontană de pozitroni din nucleii instabili conduce la interacțiunea lor cu electronii, iar în urma acestor coliziuni tisulare sunt eliberate radiații gama (fotoni). Acestea sunt cele care contribuie la formarea imaginii. Datorită energiei înalte a fotonilor generați, radiația secundară este mult mai mică decât în cazul tehnicilor standard de cardiologie nucleară. Detectoarele PET sunt mult mai scumpe decât cele convenționale. Pentru emisia de pozitroni substanța folosită cel mai frecvent este rubidiu-82; pozitronii se pot obține cu ajutorul unui generator, fără a fi necesară utilizarea unui ciclotron. În cursul evaluării PET este indicată inducerea stresului folosind dipiridamol, adenozină sau dobutamină.

Substanțele care emit pozitroni pot fi folosite atât pentru studiul perfuziei, cât și al metabolismului miocardic. Fluxul sangvin poate fi evaluat cu ajutorul amoniacului marcat cu azot-13, apei marcate cu oxigen-15 și rubidiului-82. Aceste substanțe permit măsurarea valorii absolute

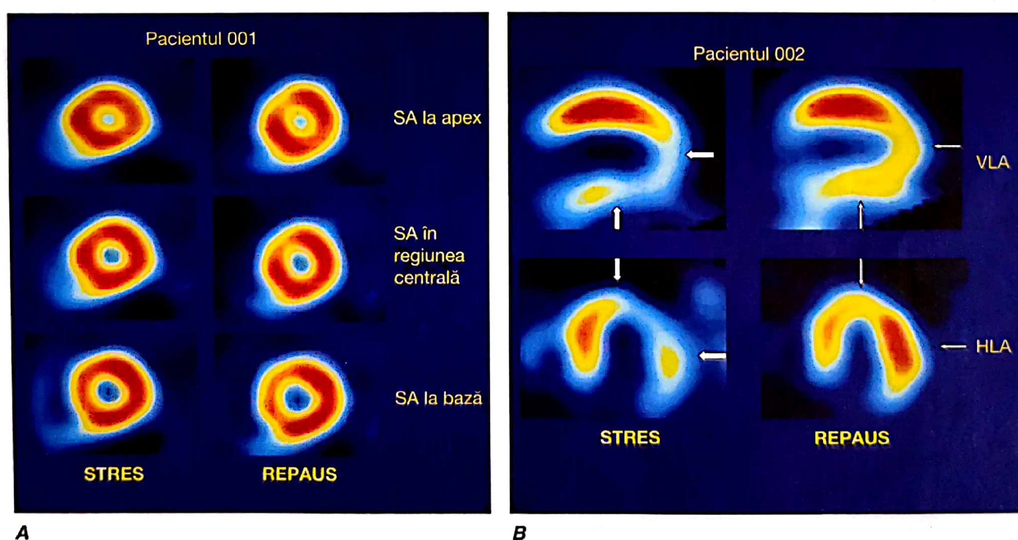


FIGURA 12-6
Evaluare imagistică în timpul efortului la pacienți cu angină tipică sau angină atipică. **A.** Evaluare de stres cu ^{99m}Tc sestamibi la o pacientă de rasă albă în vârstă de 71 de ani, cu angină atipică. **Stânga:** imagini obținute în timpul testului de stres; **dreapta:** imagini obținute în repaus. Aspectul este normal. Captarea sestamibi la nivelul întregului miocard este uniformă atât în repaus, cât și în timpul testului de stres. **B.** Evaluare de stres cu sestamibi la un pacient în vârstă de 75 de ani, cu antecedente de angină tipică. **Stânga:** imagini obținute în timpul testului de stres; **dreapta:** imagini obținute în repaus. Imaginile din timpul testului de stres evidențiază afectare extinsă a perfuziei miocardice, care include apexul, peretele lateral și peretele inferior (săgețile groase), cu ameliorare în repaus (săgețile subțiri). Angiografia coronariană efectuată ulterior a stabilit diagnosticul de boală coronariană trivasculară severă.

a fluxului sangvin regional, spre deosebire de compuşii marcaţi cu ^{201}Tl şi ^{99m}Tc, care permit doar evaluarea relativă a fluxului. Acest avantaj a fost folosit pentru cercetare, fără a fi însă exploatat din punct de vedere clinic. De obicei, metabolismul miocardic este evaluat cu ajutorul deoxiglucozei marcate cu fluor-18. Acest agent permite detectarea şi evaluarea cantitativă a consumului de glucoză exogenă în regiunile miocardice insuficient perfuzate.

Utilitatea clinică a PET a fost studiată cel mai mult pentru evaluarea viabilităţii miocardice. Creşterea captării fluorodeoxiglucozei în regiunile cu perfuzie redusă (fenomen numit *„dezechilibru" glucoză/flux sangvin*) indică prezenţa miocardului ischemic, la nivelul căruia metabolismul este direcţionat către utilizarea glucozei ca substrat metabolic preferenţial faţă de acizii graşi sau acidul lactic. Acest aspect permite identificarea regiunilor de miocard ischemic sau hibernant, în cazul căruia există posibilitatea de ameliorare funcţională după revascularizare (**Fig. 12-7**).

Studii comparative au arătat în mod consecvent faptul că PET identifică miocard ischemic sau hibernant în 10-20% dintre regiunile care, în urma evaluării folosind compuşi marcaţi cu ^{201}Tl sau ^{99m}Tc, ar fi considerate zone de fibroză (infarct). Din acest motiv, tehnica aceasta este considerată standardul de aur pentru evaluarea viabilităţii miocardice. Când la pacienţi candidaţi pentru revascularizare coronariană se identifică defecte extinse de perfuzie (zone de infarct) prin folosirea compuşilor marcaţi cu ^{201}Tl sau ^{99m}Tc, evaluarea imagistică prin PET ajută la a stabili dacă riscul asociat cu revascularizarea este justificat de beneficiul potenţial.

La creşterea gradului de utilizare PET pentru evaluarea perfuziei miocardice contribuie limitările tehnice ale folosirii compuşilor marcaţi cu ^{201}Tl şi ^{99m}Tc la pacienţii cu obezitate, în asociere cu creşterea numărului de pacienţi afectaţi de obezitate.

EVALUAREA IMAGISTICĂ PRIN RMN ŞI CT

IMAGISTICA PRIN REZONANŢĂ MAGNETICĂ

Principii fundamentale

RMN-ul este o tehnică imagistică bazată pe proprietăţile magnetice ale nucleilor de hidrogen. Aplicarea unui câmp magnetic puternic conduce la devierea vectorului magnetizare din starea fundamentală într-o stare energizată, iar atunci când revin la starea iniţială nucleii eliberează energie sub formă de radiaţie electromagnetică ce poate fi detectată şi procesată în vederea obţinerii de imagini. Pentru obţinerea angiogramelor prin rezonanţă magnetică (MRA) se folosesc substanţe de contrast (de exemplu, gadoliniu). Acestea cresc contrastul la nivelul ţesuturilor moi şi permit obţinerea unor imagini angiografice rapide în cursul primului pasaj prin sistemul vascular. RMN cardiac ridică

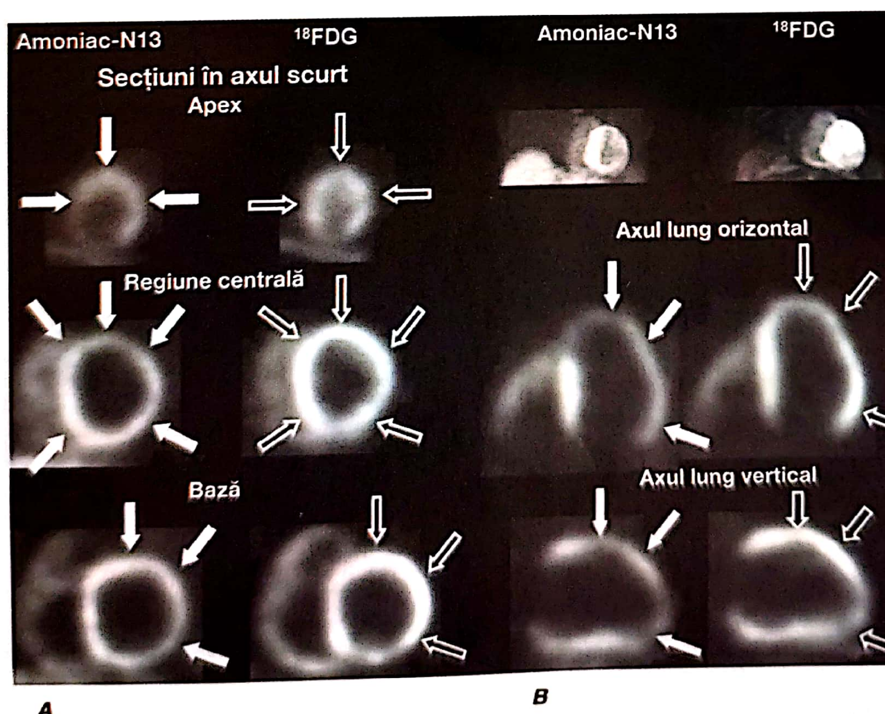


FIGURA 12-7
Tomografie cu emisie de pozitroni (PET). Imagini PET în axul scurt folosind amoniac (stânga) şi FDG (dreapta), obţinute în repaus la o femeie în vârstă de 63 de ani, cu diabet zaharat şi dispnee de efort, anomalie fixă de perfuzie evidenţiată prin SPECT, disfuncţie marcată a VS şi boală coronariană severă. Imaginile obţinute folosind amoniac arată prezenţa unui defect de perfuzie important care include regiunile apicală, septală, anterioară şi laterală, şi care este mai puţin extins în imaginile obţinute folosind FDG. Acest aspect indică prezenţa miocardului hibernant. S-a practicat CABG, cu ameliorarea ulterioară marcată a funcţiei VS. FDG, fluorodeoxiglucoză; SPECT, CT cu emisia unui singur foton; CABG, bypass coronarian; VS, ventricul stâng.

probleme speciale din cauza mișcărilor rapide ale cordului și ale arterelor coronare. Prin activarea aparatului sub ghidaj electrocardiografic, adeseori cu pacientul în apnee de scurtă durată (10-15 secunde), pot fi obținute atât imagini statice, cât și în dinamică. Imaginile statice permit evaluarea imagistică în orice plan și beneficiază de contrast excelent între sânge și miocard, putând fi utilizate pentru a evalua cu acuratețe, precizie și reproductibilitate înalte fracția de ejecție, volumele telesistolice și telediastolice și formațiunile tumorale cardiace, fără a fi necesară folosirea radiaților ionizante.

Utilitate clinică

Capacitatea RMN-ului de a furniza imagini în orice plan, asociată cu contrastul excelent și rezoluția spațială înaltă, permit identificarea clară a raporturilor anatomice la pacienții cu boli cardiace congenitale și cardiomiopatii complexe (Fig. 21-2). Formațiunile tumorale cardiace pot fi caracterizate, precizându-se inclusiv raporturile acestora cu structurile anatomice normale. RMN-ul este modalitatea imagistică de elecție pentru a stabili dacă o formațiune tumorală pulmonară sau mediastinală a invadat pericardul sau inima. Întregul pericard poate fi vizualizat în diverse planuri, RMN-ul dovedindu-și în mod repetat utilitatea în ceea ce privește caracterizarea efuziunilor pericardice și evaluarea îngroșării pericardice la pacienții cu evaluare ecocardiografică echivocă. Au fost create secvențe specializate de pulsuri cu ajutorul cărora se poate măsura viteza sângelui la nivelul fiecărui pixel al imaginii, astfel încât fluxul transvalvular și intravascular poate fi determinat cu acuratețe. Aceste tehnici permit stabilirea severității afecțiunilor valvulare și evaluarea cantitativă a șunturilor.

MRA este o tehnică standard pentru obținerea de imagini ale aortei și vaselor mari de la nivel toracic și abdominal, acestea fiind practic identice cu imaginile obținute prin angiografie convențională realizată prin cateterizare (**Fig. 12-8**). MRA coronariană este mult mai dificil de realizat, din cauza dimensiunilor reduse ale acestor vase și a mișcărilor rapide și complexe pe care le efectuează în cursul ciclului cardiac. Deși rezultatele obținute sunt promițătoare, MRA coronariană nu are încă acuratețe și precizie adecvate.

RMN-ul este o tehnică promițătoare pentru evaluarea pacienților cu boală coronariană cunoscută sau suspectată. Funcția ventriculară și motilitatea parietală pot fi evaluate în repaus și în cursul perfuziei de agenți inotropi. Evaluarea perfuziei miocardice poate fi realizată prin injectarea în bolus a substanței de contrast (gadoliniu), scanând ulterior în mod continuu inima pe măsură ce gadoliniul avansează prin camerele cardiace și pătrunde în miocard. Deficitele relative de perfuzie apar sub forma unor regiuni miocardice la nivelul cărora intensitatea semnalului este redusă. În timpul evaluării imagistice a perfuziei se poate induce stres farmacologic (de obicei cu vasodilatatoare), cu scopul de a detecta leziuni semnificative fiziologic ale arterelor coronare. Datorită rezoluției spațiale crescute, metoda este mai sensibilă decât imagistica prin SPECT în ceea ce privește detectarea ischemiei subendocardice. Miocardul viabil poate fi identificat prin obținerea imaginilor la 10-20 de minute după injectarea gadoliniului, deoarece țesutul necrozat are volum extracelular mai mare și reține o cantitate relativ crescută de substanță de contrast.



FIGURA 12-8
Imagine obținută prin angiografie RM, care ilustrează coarctație severă la nivelul aortei descendente, cu dezvoltarea unei rețele extensive de artere colaterale.

Limitele RMN-ului

Prezența stimulatoarelor cardiace, a defibrilatoarelor interne și a clipsurilor folosite pentru tratamentul anevrismelor cerebrale reprezintă contraindicații relative. Unii pacienți suferă de claustrofobie și nu pot tolera examinarea în spațiul relativ limitat din interiorul aparatului. Pentru evitarea acestei probleme au fost create aparate cu incintă deschisă. Examinarea pacienților instabili din punct de vedere clinic este dificilă, monitorizarea atentă fiind greu de realizat. Calitatea imaginilor obținute la cei cu aritmii semnificative este adeseori limitată.

IMAGISTICA PRIN TOMOGRAFIE COMPUTERIZATĂ

Principii fundamentale

CT este o metodă imagistică rapidă, simplă și neinvazivă, care oferă imagini cu rezoluție spațială excelentă și contrast crescut la nivelul țesuturilor moi. CT cardiacă a reprezentat timp îndelungat o provocare tehnică, deoarece timpii de achiziție a imaginii necesari în cazul CT convenționale

probleme speciale din cauza mișcărilor rapide ale cordului și ale arterelor coronare. Prin activarea aparatului sub ghidaj electrocardiografic, adeseori cu pacientul în apnee de scurtă durată (10-15 secunde), pot fi obținute atât imagini statice, cât și în dinamică. Imaginile statice permit evaluarea imagistică în orice plan și beneficiază de contrast excelent între sânge și miocard, putând fi utilizate pentru a evalua cu acuratețe, precizie și reproductibilitate înalte fracția de ejecție, volumele telesistolice și telediastolice și formațiunile tumorale cardiace, fără a fi necesară folosirea radiaților ionizante.

Utilitate clinică

Capacitatea RMN-ului de a furniza imagini în orice plan, asociată cu contrastul excelent și rezoluția spațială înaltă, permit identificarea clară a raporturilor anatomice la pacienții cu boli cardiace congenitale și cardiomiopatii complexe (Fig. 21-2). Formațiunile tumorale cardiace pot fi caracterizate, precizându-se inclusiv raporturile acestora cu structurile anatomice normale. RMN-ul este modalitatea imagistică de elecție pentru a stabili dacă o formațiune tumorală pulmonară sau mediastinală a invadat pericardul sau inima. Întregul pericard poate fi vizualizat în diverse planuri, RMN-ul dovedindu-și în mod repetat utilitatea în ceea ce privește caracterizarea efuziunilor pericardice și evaluarea îngroșării pericardice la pacienții cu evaluare ecocardiografică echivocă. Au fost create secvențe specializate de pulsuri cu ajutorul cărora se poate măsura viteza sângelui la nivelul fiecărui pixel al imaginii, astfel încât fluxul transvalvular și intravascular poate fi determinat cu acuratețe. Aceste tehnici permit stabilirea severității afecțiunilor valvulare și evaluarea cantitativă a șunturilor.



FIGURA 12-8
Imagine obținută prin angiografie RM, care ilustrează coarctație severă la nivelul aortei descendente, cu dezvoltarea unei rețele extensive de artere colaterale.

MRA este o tehnică standard pentru obținerea de imagini ale aortei și vaselor mari de la nivel toracic și abdominal, acestea fiind practic identice cu imaginile obținute prin angiografie convențională realizată prin cateterizare (**Fig. 12-8**). MRA coronariană este mult mai dificil de realizat, din cauza dimensiunilor reduse ale acestor vase și a mișcărilor rapide și complexe pe care le efectuează în cursul ciclului cardiac. Deși rezultatele obținute sunt promițătoare, MRA coronariană nu are încă acuratețe și precizie adecvate.

RMN-ul este o tehnică promițătoare pentru evaluarea pacienților cu boală coronariană cunoscută sau suspectată. Funcția ventriculară și motilitatea parietală pot fi evaluate în repaus și în cursul perfuziei de agenți inotropi. Evaluarea perfuziei miocardice poate fi realizată prin injectarea în bolus a substanței de contrast (gadoliniu), scanând ulterior în mod continuu inima pe măsură ce gadoliniul avansează prin camerele cardiace și pătrunde în miocard. Deficitele relative de perfuzie apar sub forma unor regiuni miocardice la nivelul cărora intensitatea semnalului este redusă. În timpul evaluării imagistice a perfuziei se poate induce stres farmacologic (de obicei cu vasodilatatoare), cu scopul de a detecta leziuni semnificative fiziologic ale arterelor coronare. Datorită rezoluției spațiale crescute, metoda este mai sensibilă decât imagistica prin SPECT în ceea ce privește detectarea ischemiei subendocardice. Miocardul viabil poate fi identificat prin obținerea imaginilor la 10-20 de minute după injectarea gadoliniului, deoarece țesutul necrozat are volum extracelular mai mare și reține o cantitate relativ crescută de substanță de contrast.

Limitele RMN-ului

Prezența stimulatoarelor cardiace, a defibrilatoarelor interne și a clipsurilor folosite pentru tratamentul anevrismelor cerebrale reprezintă contraindicații relative. Unii pacienți suferă de claustrofobie și nu pot tolera examinarea în spațiul relativ limitat din interiorul aparatului. Pentru evitarea acestei probleme au fost create aparate cu incintă deschisă. Examinarea pacienților instabili din punct de vedere clinic este dificilă, monitorizarea atentă fiind greu de realizat. Calitatea imaginilor obținute la cei cu aritmii semnificative este adeseori limitată.

IMAGISTICA PRIN TOMOGRAFIE COMPUTERIZATĂ

Principii fundamentale

CT este o metodă imagistică rapidă, simplă și neinvazivă, care oferă imagini cu rezoluție spațială excelentă și contrast crescut la nivelul țesuturilor moi. CT cardiacă a reprezentat timp îndelungat o provocare tehnică, deoarece timpii de achiziție a imaginii necesari în cazul CT convenționale

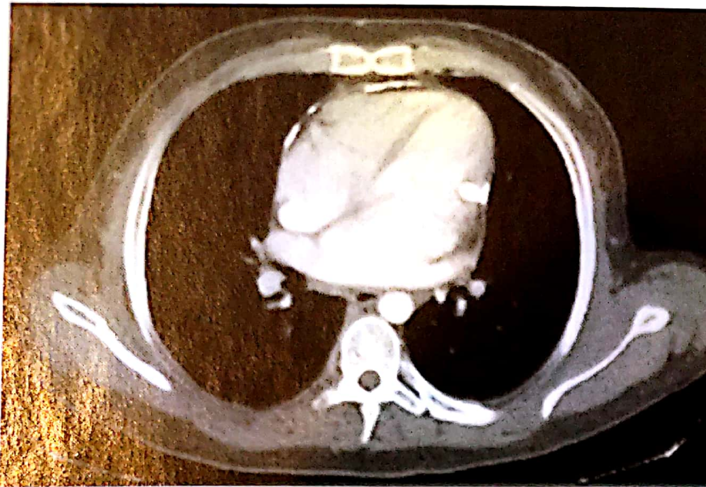


FIGURA 12-9
Imagine obținută prin CT, care ilustrează îngroșarea pericardului la un pacient cu pericardită constrictivă. Depozitele de calciu apar sub forma unor zone albe, cu densitate crescută.

erau prea mari pentru a permite obținerea unor imagini instantanee ale cordului în mișcare. Dezvoltarea CT cu fascicul de electroni și a CT spirale multifazice a condus la creșterea rezoluției temporale și la folosirea frecventă a CT pentru evaluarea cordului în activitate.

Aplicații clinice

CT cardiacă are numeroase aplicații clinice. Calcificarea pericardică reprezintă un semn important al pericarditei constrictive și este ușor de identificat cu ajutorul CT (Fig. 12-9). Metoda este utilă pentru caracterizarea formațiunilor tumorale cardiace, în special a celor care conțin grăsime și calciu. Capacitatea de a detecta cantități reduse de țesut adipos și rezoluția spațială înaltă au făcut CT o tehnică imagistică atractivă pentru pacienții la care se suspectează prezența displaziei aritmogene de ventricul drept (Cap. 21). Imaginile în dinamică pot fi folosite pentru a evalua motilitatea parietală și a măsura fracția de ejecție, volumele telediastolic și telesistolic și masa cardiacă.

Angiografia CT (CTA) are acuratețe similară cu MRA în ceea ce privește evaluarea imagistică a aortei și a vaselor mari, iar CTA devine rapid metoda de elecție pentru evaluarea pacienților cu suspiciune de embolie pulmonară. CTA este o modalitate imagistică excelentă pentru diagnosticarea disecției de aortă sau a ulcerului penetrant. Prin CTA este posibilă vizualizarea întregii aorte, astfel încât cu ajutorul acestei metode se poate realiza atât diagnosticarea inițială, cât și monitorizarea pacienților cu anevrisme aortice.

Calcificările coronariene

Depunerile de calciu la nivelul arterelor coronare apar în caz de ateroscleroză și sunt absente dacă arterele coronare sunt normale. CT are sensibilitate înaltă pentru detectarea calcificărilor coronariene și este folosită tot mai mult ca



FIGURA 12-10
Reconstrucție tridimensională a unei angiograme CT, care arată trunchiul arterei coronare stângi pornind de la nivelul aortei, cu aspect normal, precum și cele două ramuri ale acesteia, artera descendentă anterioară stângă **(stânga)** și artera circumflexă stângă **(dreapta)**.

modalitate neinvazivă de screening și diagnosticare a CAD. Gradul calcificării coronariene (exprimat printr-un scor specific) se corelează cu severitatea CAD. Totuși, deși CT are sensibilitate foarte înaltă pentru detectarea CAD, specificitatea este redusă. Acuratețea predictivă generală pentru dezvoltarea obstrucției coronariene la o populație tipică de pacienți cu CAD este similară cu cea obținută prin alte modalități imagistice (de exemplu, SPECT). Din cauza specificității reduse, CT nu ar trebui folosită pentru diagnosticarea obstrucției coronariene.

Angiografia CT cu substanță de contrast

Datorită rezoluției temporale și spațiale înalte a CT spirale multifazice, la pacienți selectați este posibilă evaluarea exactă a îngustării lumenului arterelor coronare principale. Studii efectuate la centre cu experiență au arătat că CTA are sensibilitate (> 85%) și specificitate (> 90%) înalte, comparabile cu cele ale cateterizării cardiace. Acuratețea cea mai mare a fost observată pentru trunchiul arterei coronare stângi și pentru porțiunile proximale ale arterelor coronare descendentă anterioară și circumflexă stângă (Fig 12-10), probabil din cauza mișcării mai rapide a arterei coronare drepte. Ritmul cardiac rapid și neregulat, precum și mișcările corpului limitează acuratețea CTA.

Conceptul de „angiografie coronariană neinvazivă" a crescut foarte mult interesul în direcția utilizării pe scară largă a CTA. Însă în prezent, indicația principală acceptată

pentru CTA coronariană este evaluarea pacienților la care se suspectează prezența anomaliilor coronariene. De asemenea, CTA poate fi utilă la pacienții cu sindrom algic toracic și probabilitate intermediară de CAD înainte de intervenție, care nu pot depune efort fizic sau au rezultat neinterpretabil/echivoc la testul de stres.

Limitele CT

Limitele CT includ necesitatea folosirii radiațiilor ionizante (spre deosebire de RMN) și folosirea substanțelor de contrast iodate, care ridică probleme la pacienții cu insuficiență renală sau alergie la substanța de contrast. Deși dozele de radiație administrate în cursul anumitor proceduri (de exemplu, determinarea scorului de calcificare coronariană) sunt relativ reduse, acestea devin mai mari pe măsură ce rezoluția spațială crește, iar dozele necesare în caz de CTA coronariană sunt mai mari decât cele administrate în timpul cateterizării cardiace standard, efectuate pentru stabilirea diagnosticului.

ALEGEREA INVESTIGAȚIILOR IMAGISTICE

PREMISĂ FUNDAMENTALĂ

Alegerea modalității imagistice optime la un anumit pacient ar trebui efectuată în funcție de patologia investigată, de problemele clinice asociate, expertiza locală și echipamentul disponibil în instituția medicală respectivă. Trebuie luate în considerare costurile și caracterul de urgență al diagnosticului, din cauza prețului ridicat asociat cu unele dintre aceste investigații (Tabelul 12-2).

Evaluarea dimensiunilor și a funcției ventriculului stâng

Ecocardiografia 2D este modalitatea imagistică de elecție pentru evaluarea dimensiunilor camerale, a funcției sistolice și a grosimii peretelui ventriculului stâng. Metoda este larg disponibilă, poate fi folosită la pacienți imobilizați și oferă imagini în timp real ale cordului. De asemenea, ecografia cardiacă poate furniza și informații despre funcția valvulară, presiunea din artera pulmonară și umplerea diastolică, elemente importante la pacienții care ar putea avea insuficiență cardiacă. Dezavantajele sunt vizualizarea inadecvată a endocardului la unii pacienți și absența posibilității de a realiza o evaluare cantitativă reproductibilă.

Angiografia la echilibru cu radioizotopi permite caracterizarea cantitativă precisă a funcției VS, dar nu este larg disponibilă și nu se poate folosi la pacienții cu ritm neregulat. Cu ajutorul SPECT se poate măsura fracția de ejecție prin evaluare imagistică în cursul testului de stres. Atât RMN, cât și CT oferă imagini de calitate foarte bună a marginii endocardice, fiind modalitățile imagistice cu acuratețea cea mai

TABELUL 12-2

ALEGEREA INVESTIGAȚIILOR IMAGISTICE

	ECOCARDIOGRAFIE	IMAGISTICĂ NUCLEARĂ	CT[a]	RMN[b]
Funcția și dimensiunile VS	Metoda imagistică inițială de elecție Ieftină, portabilă Oferă informații structurale și funcționale suplimentare	Cu ajutorul SPECT se poate face evaluare în timpul testului de stres	Cea mai bună rezoluție Cea mai scumpă	Cea mai bună rezoluție Cea mai scumpă
Valvulopatii	Metoda imagistică inițială de elecție Permite evaluarea mișcărilor valvulare Se poate face evaluare hemodinamică Doppler			Permite vizualizarea mișcărilor valvulare Permite caracterizarea fluxului anormal
Afecțiuni pericardice	Identifică revărsatul pericardic Se poate face evaluare hemodinamică Doppler		Identifică îngroșarea pericardică	Identifică îngroșarea pericardică
Boală aortică	Prin TEE diagnosticul poate fi stabilit rapid[c] Evidențiază disecția acută		Se poate face evaluare imagistică a întregii aorte Evidențiază anevrismele aortice Evidențiază disecția acută	Se poate face evaluare imagistică a întregii aorte Evidențiază anevrismele aortice Evidențiază disecția cronică
Formațiuni tumorale cardiace	TTE permite identificarea formațiunilor tumorale intracardiace mari TEE permite identificarea formațiunilor tumorale intracardiace mici		Permite identificarea formațiunilor tumorale extracardiace Permite identificarea formațiunilor tumorale miocardice	Permite identificarea formațiunilor tumorale extracardiace Permite identificarea formațiunilor tumorale miocardice

[a] Este necesar a se administra substanță de contrast.
[b] Contraindicații relative: pacienți cu stimulatoare cardiace, implanturi metalice, claustrofobie.
[c] Când nu se evidențiază prin TTE.
Notă: SPECT, CT cu emisia unui singur foton; TEE, ecocardiografie transesofagiană; TTE, ecocardiografie transtoracică.

mare. Totuși, aceste metode sunt scumpe, nu au portabilitate și – spre deosebire de ecocardiografie – nu oferă concomitent informații hemodinamice.

Valvulopatiile cardiace

Ecocardiografia 2D și Doppler oferă atât informații anatomice, cât și hemodinamice referitoare la afecțiunile valvulare, astfel încât reprezintă modalitatea imagistică inițială de elecție. RMN permite vizualizarea mișcărilor valvulare și măsurarea fluxurilor transvalvulare anormale, dar spre deosebire de ecocardiografie, măsurătorile hemodinamice cantitative sunt mai puțin validate.

Afecțiunile pericardice

În cazul pacienților la care se suspectează prezența revărsatului pericardic sau a tamponadei cardiace, ecocardiografia este prima modalitate imagistică folosită. La cei cu suspiciune de pericardită constrictivă, modalitățile imagistice prin care se măsoară cel mai bine grosimea pericardului sunt RMN și CT. Analiza modificărilor hemodinamice survenite în caz de constricție pericardică se poate realiza prin ecocardiografie Doppler.

Boala aortică

La pacienții stabili din punct de vedere clinic, cu suspiciune de anevrism aortic sau disecție aortică, modalitățile imagistice de elecție sunt CT și RMN. În cazurile acute, când se suspectează prezența disecției de aortă, metodele recomandate sunt TEE sau CT.

Formațiunile tumorale cardiace

Prima investigație care trebuie efectuată pentru a exclude prezența unei formațiuni tumorale intracardiace este TTE 2D; de obicei, formațiunile cu diametrul >1 cm pot fi evaluate în mod adecvat. Masele intracardiace mai mici pot fi vizualizate prin TEE. CT și RMN sunt optime pentru evaluarea formațiunilor tumorale extracardiace sau a celor care invadează miocardul.

ALEGEREA TESTULUI DE STRES ADECVAT

Alegerea testului de stres inițial trebuie să țină cont de rezultatul electrocardiogramei efectuate în repaus, de capacitatea pacientului de a depune efort fizic, de expertiza locală și tehnologia disponibilă (**Fig. 12-11**). În cazul studiile imagistice adecvate depind de numeroși factori (vezi textul). BRS, bloc de ramură stângă; Ant. IM – ischemie reg., antecedente de infarct miocardic, fiind necesară detectarea ischemiei regionale; Nuc, studiu de imagistică nucleară prin SPECT.

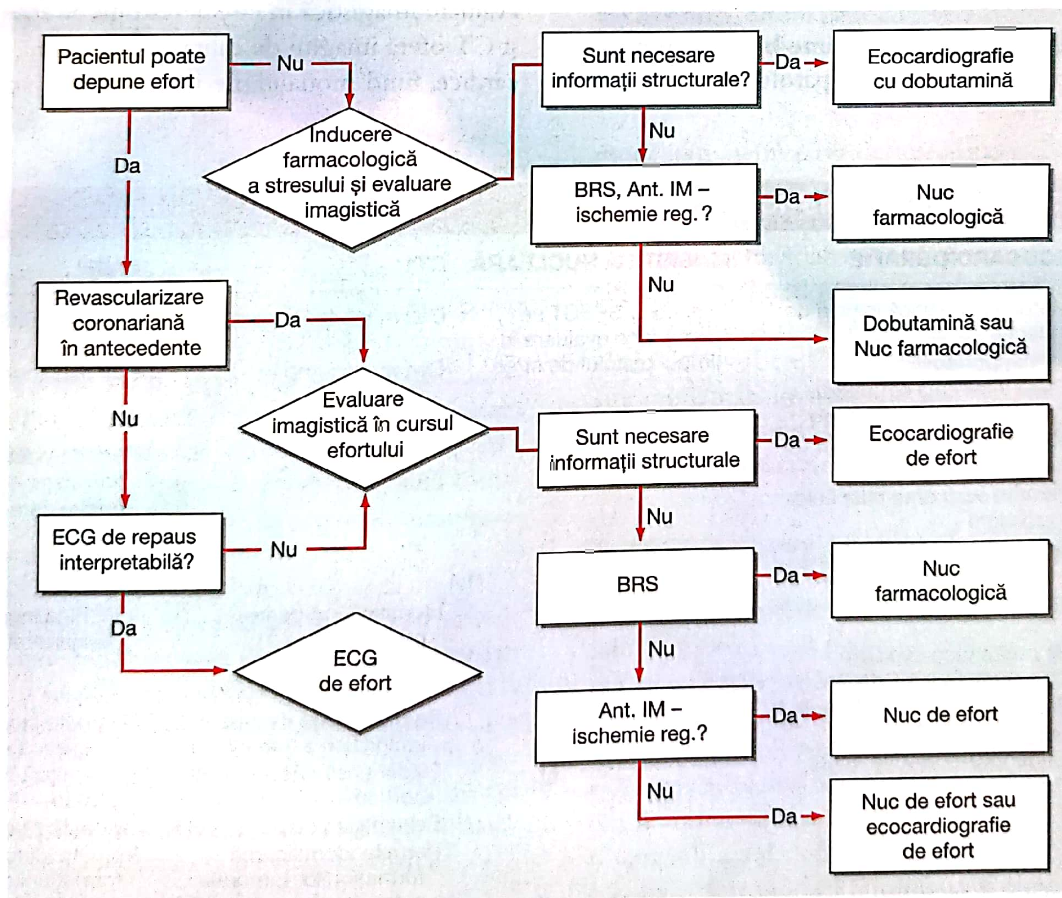


FIGURA 12-11
Diagramă care ilustrează modalitatea de alegere a testului de stres inițial la un pacient cu durere toracică. La pacienții care pot desfășura activitate fizică relativ intensă, au ECG de repaus interpretabilă și nu au fost tratați prin revascularizare, se poate face ECG de efort. La alți pacienți, studiile imagistice adecvate depind de numeroși factori (vezi textul). BRS, bloc de ramură stângă; Ant. IM – ischemie reg., antecedente de infarct miocardic, fiind necesară detectarea ischemiei regionale; Nuc, studiu de imagistică nucleară prin SPECT.

evaluării standard a CAD, primul test de stres la pacienții cu electrocardiogramă de repaus interpretabilă și care pot desfășura activitate fizică relativ intensă ar trebui să fie electrocardiografia de efort. Dacă electrocardiograma de repaus arată prezența unor anomalii (subdenivelare ST > 1 mm, hipertrofie VS, bloc de ramură, ritm controlat de stimulator cardiac, preexcitație), pacientul ia digoxină sau a fost tratat prin revascularizare coronariană, evaluarea inițială ar trebui realizată folosind o modalitate imagistică (imagistică nucleară sau ecocardiografie). La pacienții care nu pot depune efort fizic se recomandă inducerea farmacologică a stresului, urmată de evaluare imagistică.

Când este indicată folosirea unei modalități imagistice, alegerea între ecocardiografie și metodele nucleare depinde atât de tipul patologiei, cât și de expertiza locală și tehnologia disponibilă. Atât ecocardiografia cât și imagistica nucleară necesită expertiză în ceea ce privește efectuarea și interpretarea rezultatelor, iar cel mai bine este dacă pacientul este evaluat prin metoda pentru care expertiza este cea mai mare. Există însă anumite situații în care o modalitate imagistică este mai avantajoasă decât altele.

Ecocardiografia oferă informații structurale suplimentare. Ca urmare, la pacienții cu suspiciune de prezență concomitentă a bolii valvulare, a afectării pericardice sau a bolii aortice, ecografia cardiacă poate oferi informații relevante despre aceste probleme. Limitarea principală a ecocardiografiei este imposibilitatea de a obține imagini adecvate la toți pacienții, în special la cei cu boală pulmonară obstructivă cronică sau cu obezitate severă. Dacă la ecografia de repaus endocardul nu este delimitat clar, ecocardiografia de stres nu ar trebui efectuată decât dacă se poate face amplificare cu substanță de contrast. În cazul pacienților cu antecedente de infarct, când trebuie stabilit dacă o anumită regiune a miocardului este ischemică, sunt recomandate metodele imagistice nucleare. Evaluarea folosind compuși marcați cu ^{99m}Tc este preferabilă la pacienții cu obezitate sau afectare pulmonară severă. Imagistica nucleară are sensibilitate mai mare și specificitate mai mică decât ecocardiografia în ceea ce privește detectarea ischemiei miocardice.

Investigațiile imagistice pot aduce informații prognostice, în special dacă rezultatele electrocardiogramei de efort se încadrează la categoria de risc intermediar. Când se folosește imagistica nucleară, aspectul normal al perfuziei miocardice decelat în cursul testului de stres (indus prin efort fizic sau farmacologic) este înalt predictiv pentru absența leziunilor arteriale semnificative și indică un risc redus pentru producerea ulterioară a decesului de etiologie cardiacă. În mod similar, la pacienții evaluați prin ecocardiografie de stres (indus prin efort fizic sau administrare de dobutamină), creșterea fracției de ejecție și scăderea volumului telesistolic în timpul testului de stres sunt factori predictivi pentru absența CAD semnificative și pentru risc scăzut de producere a decesului de etiologie cardiacă. Pe de altă parte, defectele de perfuzie multiple sau extinse, un defect extins și staționar asociat cu dilatația VS sau captarea pulmonară crescută de ^{201}Tl, identificate prin imagistică nucleară în timpul testului de stres, reprezintă factori de risc înalt. În cazul ecocardiografiei de stres, sunt considerați a avea risc crescut pacienții care prezintă scăderea fracției de ejecție, apariția a numeroase zone diskinetice ale peretelui ventricular și creșterea volumului telesistolic. Valoarea clinică a RMN de stres este în curs de investigare.

BIBLIOGRAFIE

ACHENBACH S., DANIEL W. G.: Computed tomography of the heart, în P. Libby et al. (eds): *Braunwald's Heart Disease*, 8th ed, Philadelphia,Elsevier, 2008.

CHEITLIN M. D. et al.: ACC/AHA/ASE 2003 Guideline Update for the Clinical Application of Echocardiography: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography). *Circulation* 108:1146, 2003.

CONSTANTINE G. et al.: Role of MRI in clinical cardiology. *Lancet* 363:2162, 2004.

GIBBONS R. J. et al.: ACC/AHA 2002 Guideline Update for Exercise Testing: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Exercise Testing). *J Am Coll Cardiol* 40:1531, 2002.

HENDEL R. C. et al.: ACCF Appropriateness criteria for cardiac computed tomography and cardiac magnetic resonance imaging: A report of the American College of Cardiology Foundation. *J Am Coll Cardiol* 48:1475, 2006.

KLOCKE F. J. et al.: ACC/AHA/ASNC Guidelines for the Clinical Use of Cardiac Radionuclide Imaging-Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASNC Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Clinical Use of Cardiac Radionuclide Imaging). *J Am Coll Cardiol* 42:1318, 2003.

MARWICK T. H.: Measurement of strain and strain rate by echocardiography: Ready for prime time? *J Am Coll Cardiol* 47:1313, 2006.

PENNELL D.: Cardiovascular magnetic resonance, in P Libby et al (eds): *Braunwald's Heart Disease*, 8th ed, Philadelphia, Elsevier, 2008.

CAPITOLUL 13

CATETERIZAREA CARDIACĂ ȘI ANGIOGRAFIA DIAGNOSTICĂ

Donald S. Baim†

În ciuda ameliorărilor progresive ale tehnicilor neinvazive de investigare, cateterizarea cardiacă rămâne un instrument clinic de bază pentru evaluarea anatomiei și a fiziologiei cordului și a circulației coronariene. Metoda presupune introducerea într-o arteră sau venă periferică – sub anestezie locală – a unui cateter (tub din material plastic cu diametrul de 2 mm) și avansarea acestuia până la nivelul cordului pentru a măsura presiunile intracardiace sau pentru a injecta substanță de contrast radiologic. Rezultatele evaluării prin cateterizare cardiacă permit determinarea extensiei și a severității bolii și astfel ajută la stabilirea strategiei terapeutice optime (tratament medical, chirurgical sau prin cateterizare). Deși majoritatea pacienților cu boală coronariană sau afecțiuni valvulare pot fi tratați folosind numai informațiile obținute prin evaluare clinică și investigații neinvazive (de exemplu, test de efort, ecocardiografie, RMN), anual peste două milioane de pacienți beneficiază de cateterizare cardiacă și angiografie în scop diagnostic și/sau intervențional. În acest capitol se discută despre folosirea cateterizării cardiace ca metodă diagnostică. Pentru informații suplimentare despre intervențiile prin cateterizare, vezi Cap. 36.

PRINCIPII FUNDAMENTALE

Din cauza costurilor ridicate și a riscului asociat (redus, dar nu neglijabil), cateterizarea cardiacă nu este indicată de rutină în toate situațiile în care se suspectează sau se diagnostichează o afecțiune cardiacă. În schimb, metoda este rezervată pentru situațiile în care este necesară confirmarea prezenței unei boli suspectate clinic, definirea severității anatomice și fiziologice a afecțiunilor cardiace și determinarea prezenței unor boli asociate grave. Această situație apare cel mai frecvent când pacientul prezintă agravarea simptomelor de disfuncție cardiacă (Cap. 17), care includ sindroamele coronariene acute (cum sunt angina instabilă sau infarctul miocardic acut, Cap. 34) sau când evaluările obiective (de exemplu, test de efort sau ecocardiografie) sugerează un risc crescut de progresie către deteriorare funcțională rapidă, infarct miocardic sau alte situații patologice (de exemplu, rezultat pozitiv precoce la testul de efort sau agravarea disfuncției ventriculare). În aceste circumstanțe, cateterizarea diagnostică permite identificarea leziunilor coronariene care stau la baza simptomatologiei și în aproximativ 40% dintre cazuri tratamentul se poate efectua imediat [intervenție coronariană percutanată (PCI); Cap. 36], cu corectarea definitivă a leziunilor descoperite. În alte situații cateterizarea diagnostică evidențiază prezența unor leziuni subcritice, pentru care pacienții pot primi tratament medicamentos sau leziuni severe, care nu au indicație de tratament prin PCI și necesită corectare chirurgicală (de exemplu, bypass coronarian, înlocuire/reparare valvulară).

† Decedat recent.

În trecut, cateterizarea cardiacă era considerată obligatorie *la toți pacienții* în cazul cărora se intenționa efectuarea unei intervenții chirurgicale cardiovasculare, însă în prezent la mulți pacienți cu afecțiuni cardiace congenitale sau valvulare se intervine pentru corectare chirurgicală numai pe baza informațiilor obținute în urma evaluării clinice și a investigațiilor neinvazive [de exemplu, ecocardiografie și RMN (Cap. 12)], iar angiografia coronariană diagnostică se efectuează numai la pacienți vârstnici, la cei cu factori de risc pentru boală coronariană sau la pacienții în cazul cărora evaluarea neinvazivă sugerează prezența bolii coronariene.

Când este necesară obținerea de informații suplimentare, cateterizarea cardiacă diagnostică are foarte puține contraindicații absolute la pacienții care înțeleg și acceptă riscurile asociate. Mortalitatea cateterizării cardiace elective se apropie de 1/10 000 (0,01%), însă procedura implică un risc redus (aproximativ 1/1 000) de accident vascular cerebral sau infarct miocardic, bradiaritmii sau tahiaritmii tranzitorii, sau apariție de echimoze și sângerare la locul de inserție a cateterului. Aceste complicații pot fi controlate cu tratament medicamentos, aplicarea unui contrașoc sau reparare chirurgicală a vaselor lezate, fără a exista sechele pe termen lung. Aproximativ 1% dintre pacienți prezintă *reacții alergice* la substanțele de contrast cu iod – de la urticarie la anafilaxie (în cazul persoanelor sensibile) – însă acestea au devenit evenimente rare datorită folosirii substanțelor de contrast neionice, cu osmolaritate redusă.

Alți pacienți (în special cei cu disfuncție renală sau proteinurie) pot prezenta deteriorare tranzitorie a funcției renale, riscul putând fi redus prin hidratare adecvată (soluție NaCl 0,45% sau D5W, la care se adaugă bicarbonat de sodiu 154 meq/L, administrându-se 3 mL/kg în decurs de o oră înainte de procedură și 1 mL/kg timp de 6 ore după procedură; fac excepție pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă), administrare de N-acetilcisteină (Mucomist 600 mg oral înainte de intervenție și de 2 ori pe zi după procedură) sau folosirea unei substanțe de contrast izoosmotice (iodixanol). Substanțele de contrast de generație nouă, hipoosmotice sau izoosmotice, reduc de asemenea riscul de disfuncție miocardică și alte efecte secundare (hipotensiune arterială, greață, bradicardie sau senzație de căldură apărută după injectare) frecvente în cazul utilizării substanțelor de contrast hiperosmotice.

De obicei pacienții la care se face cateterizare cardiacă nu trebuie să mănânce nimic cu 6 ore înainte, iar în cursul procedurii li se administrează un sedativ ușor (dar starea de veghe este menținută). Nivelul dorit de sedare poate fi atins administrând înainte de procedură sedative orale, cum ar fi diazepam (Valium, 5-10 mg), sau, conform ghidurilor pentru sedarea pacienților în stare de veghe, se pot folosi medicamente cu administrare intravenoasă, precum midazolam (Versed, 1 mg) sau fentanyl (25-50 μg). Procedurile efectuate cu programare se desfășoară de obicei *în ambulatoriu*, iar după repaus la pat timp de 2-4 ore pacientul este externat cu instrucțiuni referitoare la menținerea unui aport lichidian oral normal, evitarea activității fizice intense și automonitorizare pentru depistarea complicațiilor la locul de puncție. În caz de boli asociate, complicații sau dacă s-a efectuat PCI, poate fi recomandată spitalizarea până a doua zi.

Pentru a reduce la minim riscul de sângerare la locul de introducere a cateterului, tratamentul anticoagulant cronic cu warfarină ar trebui întrerupt cu cel puțin 48 de ore înainte de procedură, astfel încât valoarea INR-ului să scadă sub 2. Pacienților la care se efectuează cateterizare diagnostică pentru suspiciune de boală coronariană li se administrează aspirină pe cale orală (325 mg/zi), deoarece pretratamentul cu aspirină este recomandat în caz de intervenții coronariene. Cateterizarea cardiacă se desfășoară în condiții sterile, astfel încât tratamentul antibiotic profilactic nu este necesar.

Majoritatea (> 95%) cateterizărilor cardiace se efectuează prin abord femural, acul de puncție fiind introdus în artera femurală sau – pentru cateterizarea cordului drept – în vena femurală. Prin acest ac se introduce un fir ghid flexibil care este utilizat pentru introducerea tecii de acces vascular, prin care se pot avansa cateterele folosite în cursul intervenției. Această tehnică percutanată poate fi adaptată și pentru alte zone de abord arterial, cum ar fi (1) arterele brahială și radială la pacienți cu boală vasculară periferică ce afectează aorta abdominală și arterele iliace sau femurale, sau la care se dorește mobilizarea imediată după procedură, sau (2) vena jugulară internă pentru cateterizarea cordului drept la pacienți care ar putea necesita monitorizare hemodinamică prelungită.

Cateterizarea cardiacă poate include diverse măsurători ale presiunii și ale fluxului (evaluare hemodinamică), precum și injectare de substanță de contrast la diferite niveluri și înregistrarea imaginilor obținute (angiografie), în funcție de tipul problemei clinice evaluate și informațiile disponibile în urma evaluării neinvazive anterioare a ventriculului stâng și a valvelor cardiace. Evaluarea hemodinamică completă a întregului cord este rezervată în general pentru pacienții la care informațiile obținute prin proceduri neinvazive sunt inadecvate sau la care se dorește monitorizare hemodinamică în cursul și după intervenție, din cauza instabilității funcționale a sistemului circulator.

Cateterizarea cordului drept

Această procedură implică măsurarea presiunilor de la nivelul inimii drepte. În trecut era o componentă de rutină a cateterizării cardiace, dar în prezent se folosește la < 25% dintre proceduri, mai ales dacă se ridică suspiciunea de insuficiență ventriculară stângă și/sau dreaptă semnificativă, afectare valvulară, boală mio-pericardică sau prezența unui șunt intracardiac. Cateterizarea cordului drept este o procedură similară cu montarea unui cateter Swan-Ganz (cu excepția faptului că se efectuează sub ghidaj fluoroscopic). Un cateter cu balon este introdus la nivelul unei vene potrivite (femurală, brahială, subclavie sau jugulară internă) și avansat secvențial până în atriul drept, ventriculul drept, artera pulmonară și poziția finală în care se realizează ocluzia

arterială. Presiunea se măsoară la fiecare dintre aceste locații, iar după măsurarea presiunii arteriale blocate în artera pulmonară (care aproximează presiunea din atriul stâng) balonul este dezumflat și se pot recolta probe sangvine în vederea măsurării saturației în oxigen pentru a diagnostica prezența unui eventual șunt intracardiac, precum și pentru a estima debitul cardiac pe baza principiului Fick (**Tabelul 13-1**). O alternativă este măsurarea debitului cardiac prin metoda termodiluției, care presupune montarea unui termistor pe cateter pentru a analiza variațiile de temperatură produse în artera pulmonară după injectarea bolus în atriul drept a 10 ml soluție aflată la temperatura camerei.

Cateterizarea cordului stâng

Această procedură presupune introducerea percutanată a cateterului la nivelul arterei femurale, brahiale sau radiale. Cateterul este avansat sub ghidaj fluoroscopic până în aortă și apoi retrograd prin valva aortică în ventriculul stâng. Dacă simultan este montat și un cateter la nivelul cordului drept, se poate realiza un profil hemodinamic complet prin măsurarea presiunilor la nivelul cordului stâng, al cordului drept, al arterelor periferice și prin determinarea debitului cardiac folosind metoda termodiluției sau metoda Fick. În caz de stenoză valvulară, măsurarea presiunilor în incintele separate de valva afectată (de exemplu, ventriculul stâng și aorta ascendentă pentru stenoza aortică sau presiunea pulmonară capilară blocată și presiunea ventriculară stângă în caz de stenoză mitrală) poate fi combinată cu calcularea fluxului (folosind valoarea măsurată a debitului cardiac), iar informațiile obținute permit calcularea suprafeței orificiului valvular stenozat.

În **Fig. 13-1** sunt ilustrate traseele normale ale curbelor de presiune. În schimb, **Fig. 13-2** prezintă curbele de presiune caracteristice stenozei mitrale, observându-se gradientul de presiune diastolică între atriul stâng (sau presiunea capilară pulmonară blocată) și ventriculul stâng, iar **Fig. 13-3** prezintă traseele specifice insuficienței mitrale semnificative, pe curba presiunii capilare pulmonare blocate observându-se o undă *v* amplă, a cărei amplitudine crește marcat în cursul efortului de intensitate moderată. După cum este ilustrat în Fig. **13-4**, stenoza aortică severă conduce la apariția unui gradient de presiune sistolică între ventriculul stâng și aorta ascendentă, iar **Fig. 13-5** arată modul în care insuficiența aortică severă determină creșterea variației de presiune aortică (lărgirea presiunii pulsului), cu echilibrarea în diastolă a presiunilor aortică și ventriculară stângă. Afecțiunile valvelor tricuspidă sau pulmonară conduc la modificări similare ale curbelor de presiune corespunzătoare cordului drept (adică la pacienții cu insuficiență tricuspidiană severă curba presiunii atriale drepte seamănă cu cea a presiunii ventriculare drepte, iar în caz de stenoză tricuspidiană apare în diastolă un gradient între atriul drept și ventriculul drept).

TABELUL 13-1

VALORI NORMALE ALE PARAMETRILOR HEMODINAMICI

Presiuni (mmHg)	
Arterială sistemică	
Maximă sistolică/telediastolică	100-140/60-90
Medie	70-105
Ventriculară stângă	
Maximă sistolică/telediastolică	100-140/3-12
Atrială stângă (sau presiunea pulmonară capilară blocată)	
Medie	2-10
Unda *a*	3-15
Unda *v*	3-15
Arterială pulmonară	
Maximă sistolică/telediastolică	15-30/4-12
Medie	9-18
Ventriculară dreaptă	
Maximă sistolică/telediastolică	15-30/2-8
Atrială dreaptă	
Medie	2-8
Unda *a*	2-10
Unda *v*	2-10
Rezistențe [(dyn x s)/cm⁵]	
Rezistență vasculară sistemică	700-1600
Rezistență vasculară pulmonară	20-130
Indice cardiac [(L/min)/m²]	2,6-4,2
Indicele consumului de oxigen [(L/min)/m²]	110-150
Diferența arteriovenoasă de saturație în oxigen (mL/L)	30-50

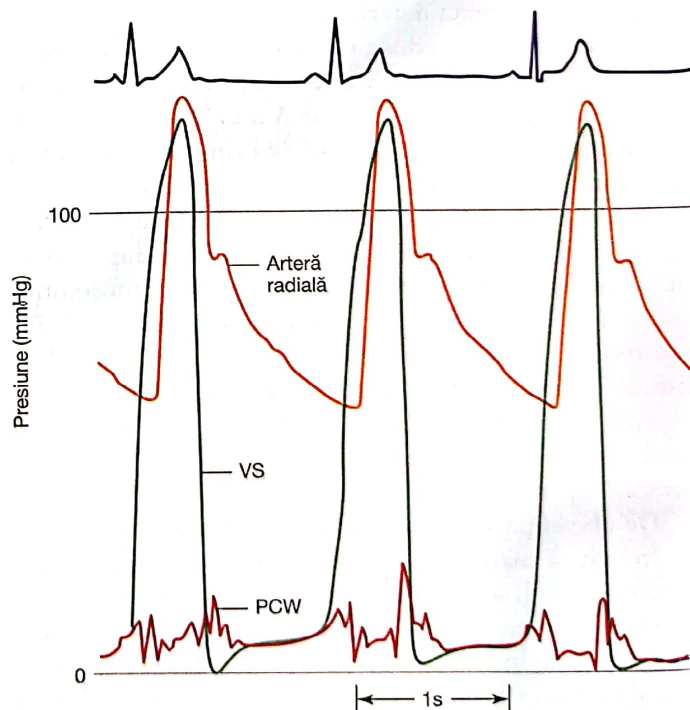


FIGURA 13-1
Curbele de presiune corespunzătoare ventriculului stâng (VS), arterei radiale și presiunii capilare pulmonare blocate (PCW) la un pacient cu funcție cardiovasculară normală. Se observă absența unui gradient de presiune între VS și artera radială în sistolă și între VS și PCW în diastolă.

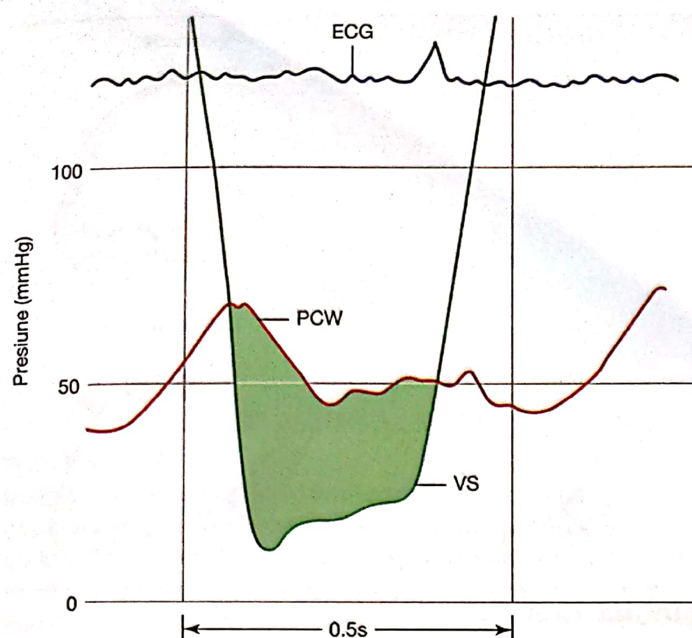


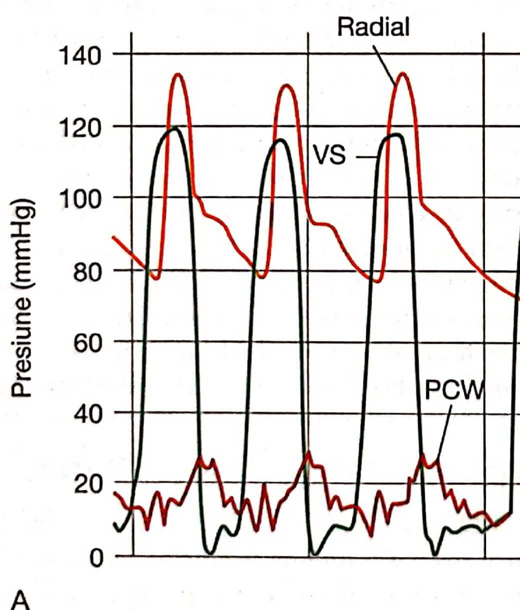
FIGURA 13-2

Curbele de presiune corespunzătoare presiunii capilare pulmonare blocate (PCW) și presiunii ventriculare stângi (VS) la o femeie de 40 ani cu stenoză mitrală. În plus, această pacientă prezenta hipertensiune arterială sistemică și creșterea semnificativă a presiunii diastolice VS. *[După B. A. Carabello, W. Grossman, în Grossman's Cardiac Catheterization, Angiography, and Intervention, 7th ed, D. S. Baim (ed). Baltimore, Lippincott Williams & Wilkins, 2006.]*

EVALUAREA ANGIOGRAFICĂ A VENTRICULULUI STÂNG ȘI A AORTEI

Dacă volumul ventricular și funcția ventriculară nu au fost anterior evaluate prin metode neinvazive, se poate face ventriculografie stângă; metoda presupune injectarea sub presiune în ventriculul stâng (folosind un cateter potrivit) a 30-45 mL substanță de contrast radiografic la un debit de 10-12 mL/s. Imaginile obținute reprezintă silueta cavității ventriculare stângi pe parcursul ciclului cardiac, iar măsurarea conturului respectiv la momentul telediastolei și telesistolei permite calcularea volumelor absolute ale ventriculului stâng și a fracției de ejecție (procentajul din volumul telediastolic de sânge pompat în cursul sistolei; valoare normală 50-80%), precum și evaluarea calitativă a tulburărilor regionale de motilitate parietală. Acestea din urmă includ reducerea deplasării spre interior a unui segment miocardic (hipokinezie), absența mișcării spre interior a unui segment miocardic (akinezie) și expansiunea sistolică paradoxală a unei porțiuni miocardice (diskinezie) (**Fig. 13-6**).

Ventriculografia stângă permite și vizualizarea insuficienței mitrale, care apare sub forma unei deplasări retrograde a substanței de contrast către atriul stâng în cursul sistolei ventriculare stângi (**Fig. 13-7**). Severitatea acesteia poate fi estimată calitativ folosind un sistem de gradare de la 1+ (ușoară; substanța de contrast pătrunsă în atriul stâng la un ciclu cardiac dispare până la ciclul cardiac următor și nu ajunge niciodată să opacifieze atriul în întregime) până



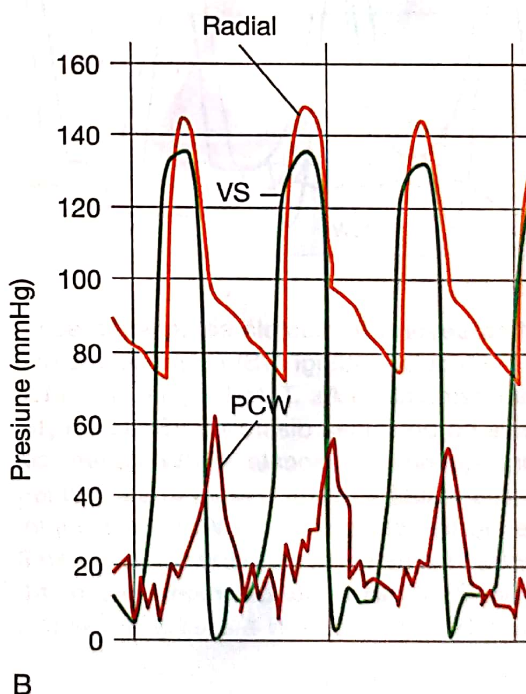


FIGURA 13-3

Parametrii hemodinamici în repaus și în cursul efortului la un pacient cu insuficiență mitrală. Sunt prezentate traseele corespunzătoare presiunii ventriculare stângi (VS), presiunii capilare pulmonare blocate (PCW) și presiunii din artera radială înainte **(A)** și după **(B)** șase minute de efort desfășurat în poziția culcat pe spate la bicicletă staționară. Efortul determină creșterea marcată a presiunii pulmonare capilare blocate medii și a amplitudinii undei *v*. *[După W. Grossman, în Grossman's Cardiac Catheterization, Angiography, and Intervention, 7th ed, D. S. Baim (ed). Baltimore, Lippincott Williams & Wilkins, 2006.]*

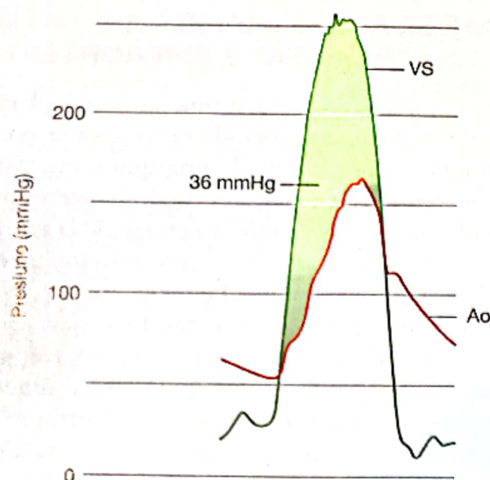


FIGURA 13-4

Stenoză aortică severă. Pe traseele de presiune corespunzătoare ventriculului stâng (VS) și aortei (Ao) se observă creșterea lentă a presiunii în cursul sistolei și gradientul sistolic amplu (96 mmHg, suprafața colorată), modificări ce sugerează prezența stenozei aortice critice (orificiu valvular aortic cu suprafață < 0,5 cm²). *[După B. A. Carabello, W. Grossman, în Grossman's Cardiac Catheterization, Angiography, and Intervention, 7th ed, D. S. Baim (ed). Baltimore, Lippincott Williams & Wilkins, 2006.]*

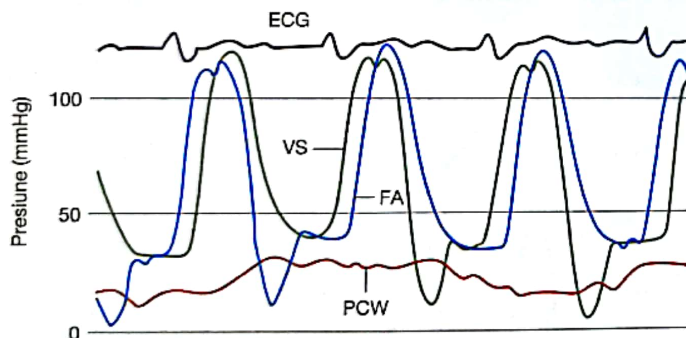


FIGURA 13-5

Insuficiență aortică severă. În diastolă se constată echilibrarea presiunii ventriculare stângi (VS) cu presiunea din aortă și din artera femurală (FA). Totodată, la începutul diastolei se observă că presiunea diastolică VS depășește presiunea capilară pulmonară blocată (PCW), ceea ce indică închiderea prematură a valvei mitrale (o caracteristică a insuficienței aortice severe). *[După W. Grossman, în Grossman's Cardiac Catheterization, Angiography, and Intervention, 7th ed, D. S. Baim (ed). Baltimore, Lippincott Williams & Wilkins, 2006.]*

la 4+ (severă; la fiecare ciclu cardiac atriul stâng se opacifiază în totalitate și se observă cum substanța de contrast pătrunde în venele pulmonare).

Aortografia presupune injectarea rapidă a substanței de contrast în aorta ascendentă, cu scopul de a detecta anomaliile de la nivelul aortei ascendente și al valvei aortice.

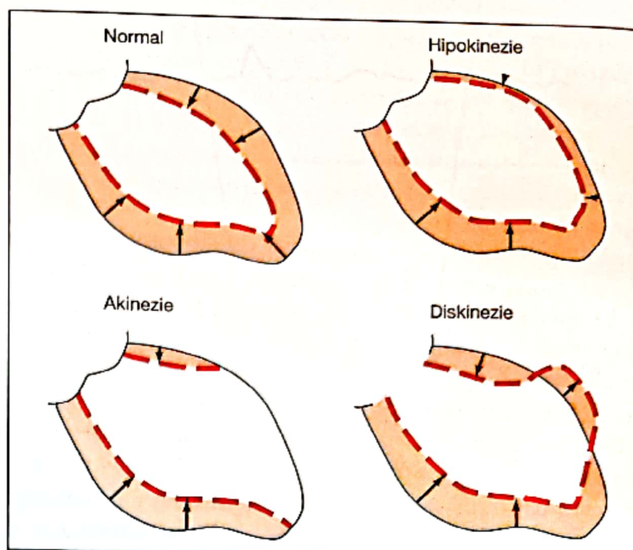


FIGURA 13-6

Diagrame care reprezintă siluetele telediastolică (linia continuă) și telesistolică (linia întreruptă) ale ventriclului stâng, observate pe cineangiogramă. Acestea reprezintă diferite forme de anomalii localizate ale motilității parietale observate la pacienți cu boală coronariană. În mod normal mișcarea peretelui ventricular este simetrică; pacienții cu hipokinezie prezintă contracție redusă, observată aici la nivelul suprafețelor anterioară și apicală; la pacienții cu akinezie mișcarea parietală este absentă, fenomen ilustrat la nivelul suprafeței antero-apicale; iar în cazul pacienților cu diskinezie, o mică porțiune din peretele anterior devine în mod paradoxal proeminentă în timpul sistolei.

Metoda permite evaluarea calitativă a unor anomalii precum insuficiența aortică, a cărei severitate este gradată folosind o scală de la +1 la +4, similară cu cea utilizată pentru evaluarea insuficienței mitrale (vezi mai sus). Aortografia permite identificarea anevrismelor aortice și/sau a disecțiilor de aortă în care un pliu al tunicii intime produce compresia extrinsecă a lumenului aortic adevărat și separă acest lumen de lumenul aortic fals creat din cauza disecției (Cap. 38). De asemenea, aortografia poate fi utilizată pentru localizarea originii grefelor permeabile de venă safenă, care nu pot fi canulate în mod selectiv și nu au fost marcate de chirurg prin plasarea unui marker radioopac la originea grefei.

ANGIOGRAFIA CORONARIANĂ

Deși diversele aspecte ale cateterizării cardiace descrise mai sus pot fi folosite în situații clinice specifice, esența cateterizării moderne este angiografia coronariană de înaltă calitate. Sub ghidaj fluoroscopic, catetere cu forme speciale sunt introduse până la originea arterei coronare stângi și apoi a arterei coronare drepte, precum și a grefelor de bypass chirurgical. După injectarea manuală a substanței de contrast se obține opacifierea lumenelor vasculare, iar imaginile sunt înregistrate cu o viteză de 15 cadre pe secundă (*cineangiografie*). De obicei, fiecare arteră coronară este

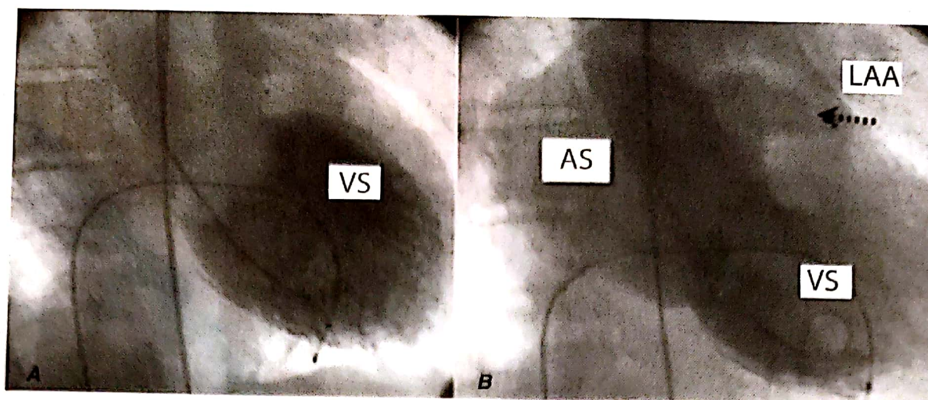


FIGURA 13-7
Imagini obținute în cursul angiografiei ventriculare stângi, observându-se aspectul în telediastolă (stânga) și telesistolă (dreapta). Fracția de ejecție a ventriculului stâng rămâne constantă, însă volumele ventriculare sunt mai mari decât în mod normal din cauza insuficienței mitrale cronice [în imaginea din sistolă se observă opacifierea intensă a atriului stâng (AS) și a auriculului atrial stâng (săgeata)].). *[După D. Baim, în Grossman's Cardiac Catheterization, Angiography, and Intervention, 7th ed, D. S. Baim (ed). Baltimore, Lippincott Williams & Wilkins, 2006.]*

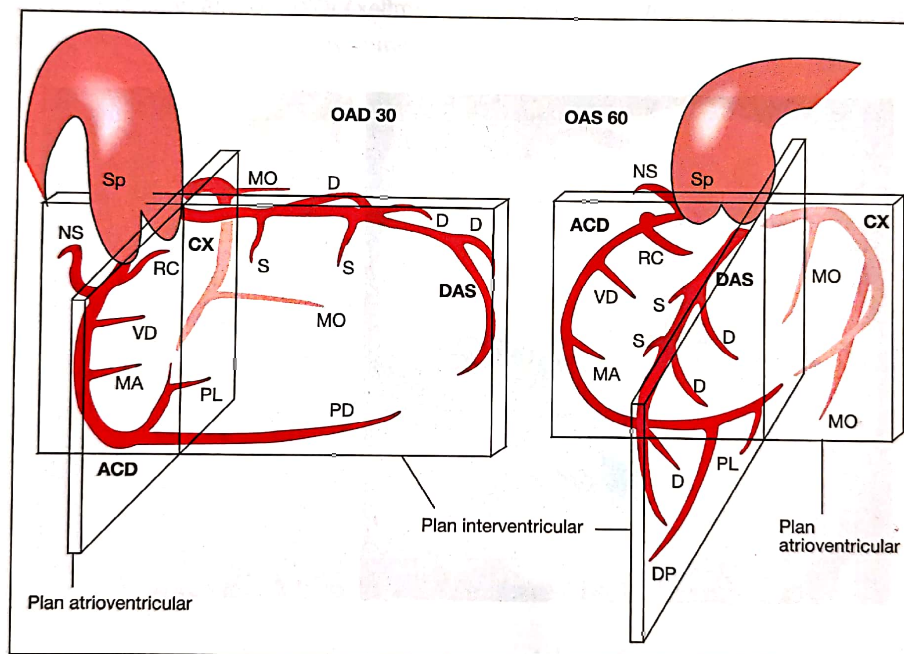
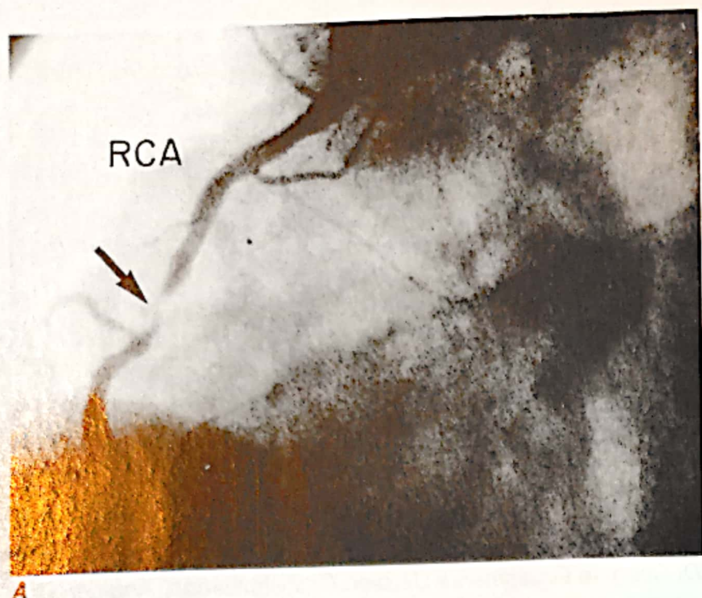


FIGURA 13-8
Reprezentarea anatomiei vaselor coronare în raport cu planurile interventricular și atrioventricular. Ramurile coronariene sunt notate Sp (stângă principală), DAS (descendentă anterioară stângă), D (diagonală), S (septală), CX (circumflexă), MO (marginală obtuză), ACD (arteră coronară dreaptă), RC (ramificația conului), NS (artera nodului sinusal), MA (marginală a zonei ascuțite a cordului), DP (descendentă posterioară), PL (ventriculară stângă postero-laterală), OAD (oblică anterioară dreaptă), OAS (oblică anterioară stângă). *[După D. Baim, în Grossman's Cardiac Catheterization, Angiography, and Intervention, 7th ed, D. S. Baim (ed). Baltimore, Lippincott Williams & Wilkins, 2006.]*

vizualizată din mai multe unghiuri, astfel încât localizarea și severitatea oricărei stenoze să poată fi evaluate în raport cu segmentele vasculare „normale" adiacente (**Fig. 13-8**). În afara detectării stenozelor coronariene, angiografia coronariană evaluează viteza fluxului coronarian, opacifierea capilară a miocardului, vasele colaterale care irigă teritoriile miocardice deservite de un vas obstruat, prezența anomaliilor congenitale ale circulației coronariene (de exemplu, fistule coronariene) și permeabilitatea grefelor coronariene de bypass montate anterior.

Gradul stenozei este de obicei evaluat prin estimarea vizuală a procentajului reprezentat de diametrul zonei de



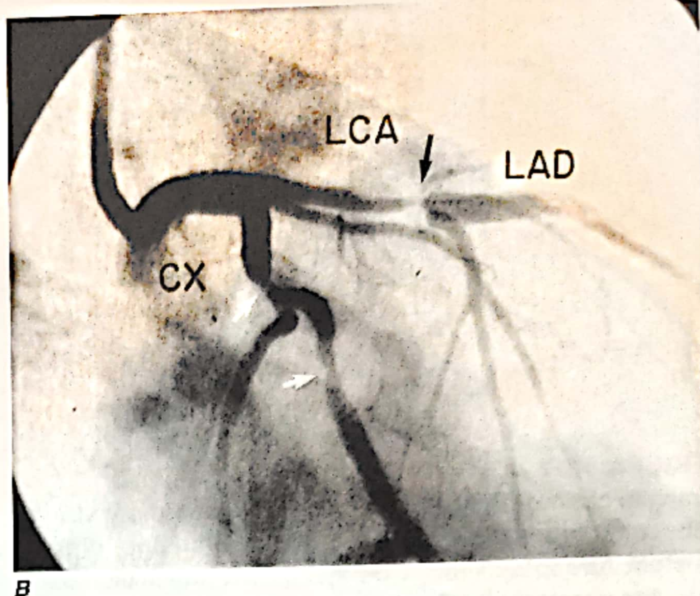


FIGURA 13-9
A. Angiogramă coronariană pe care se observă că artera coronară dreaptă (RCA) prezintă stenoză severă (95%) la nivelul segmentului central (săgeată). **B.** Angiogramă coronariană ce ilustrează artera coronară stângă (LCA) și o stenoză strânsă la nivelul segmentului proximal al arterei descendente anterioare stângi (LAD; săgeată neagră), situată imediat în amonte de originea unei ramuri septale importante. Artera circumflexă (CX) prezintă două stenoze moderate (săgeți albe).



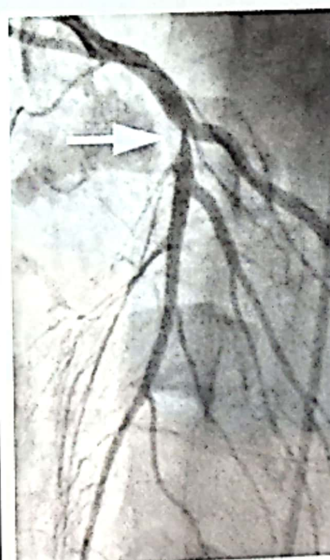


FIGURA 13-10
Comparație între evaluarea imagistică prin CT cu detectori multipli (64 de secțiuni) și prin angiografie coronariană la un pacient cu stenoză proximală severă a arterei descendente anterioare (săgeată). La pacienții fără indicație de intervenție percutanată, această tehnică ar putea fi folosită pentru screening în locul angiografiei coronariene. *(Imagini oferite de Thomas J. Brady, M.D.)*

stenoză în raport cu diametrul unui segment vascular adiacent „normal", scăderea diametrului cu 50% fiind pragul dincolo de care stenoza interferează cu creșterea maximală a perfuziei miocardice în cursul efortului (**Fig. 13-9**). Leziunile la limită (adică diametrul zonei de stenoză este 40-70% din diametrul normal) care nu sunt în mod cert asociate cu manifestările clinice ale sindromului ischemic pot fi evaluate suplimentar prin următoarele metode: (1) măsurarea gradientului de presiune între segmentele vasculare situate proximal și distal de stenoză; (2) măsurarea creșterii fluxului coronarian distal în cursul vasodilatației coronariene maxime produse prin administrare de adenozină; și (3) folosirea ecografiei intravasculare (IVUS), care are avantajul de a permite evaluarea imagistică a plăcii aterosclerotice asociate, precum și măsurarea precisă a ariei de secțiune transversală a lumenului vascular în zona corespunzătoare stenozei la limită. În ciuda progreselor recente obținute în perfectarea tomografiei computerizate cu detectori multipli (MDCT = *multidetector computed tomography*), arteriografia coronariană rămâne metoda diagnostică cea mai bună de evaluare a

anatomiei coronariene cu suficientă precizie pentru a permite la pacienții cu BCI alegerea informată între tratamentul chirurgical și intervenția prin cateterizare.

ÎNGRIJIREA PACIENTULUI DUPĂ EFECTUAREA PROCEDURII

Durata medie a unei cateterizări cardiace diagnostice este de aproximativ 30 de minute, iar în timpul procedurii se administrează circa 60 mL substanță de contrast (90 mL când se efectuează și ventriculografie stângă). De obicei înainte de intervențiile în scop diagnostic nu este necesară administrarea de anticoagulante, iar la finalul acesteia tecile vasculare sunt extrase. Hemostaza se realizează aplicând presiune timp de 10-15 minute la locul abordului vascular, după care pacientul rămâne la pat 2-4 ore înainte de a fi externat. Ca alternativă, pentru realizarea hemostazei la locul de puncție arterială se pot folosi diverse dispozitive de închidere vasculară (suturi sau cleme externe, dopuri de colagen) care permit scurtarea perioadei de repaus la pat și externarea mai rapidă. Însă în majoritatea cazurilor cateterizarea în scop diagnostic este urmată imediat de PCI și abia apoi tecile vasculare sunt extrase, după care pacientul este spitalizat până a doua zi (Cap. 36).

BIBLIOGRAFIE

BAIM D. S. (ed): *Grossman's Cardiac Catheterization, Angiography, and Intervention*, 7th ed. Baltimore, Lippincott Williams & Wilkins, 2006.

BERRY C.: Comparison of intravascular ultrasound and quantitative coronary angiography for the assessment of coronary artery disease progression. *Circulation* 115:1851, 2007.

BUDOFF M.J.: Clinical utility of computed tomography and magnetic resonance techniques for noninvasive coronary angiography. *J Am Coll Cardiol* 42:1867, 2003.

DAVIDSON C. J. et al.: Cardiac catheterization, in *Braunwald's Heart Disease*, 7th ed, D Zipes et al (eds). Philadelphia, Saunders, 2005.

KERN M. J. (ed): Hemodynamic Rounds, *Interpretation of Cardiac Pathophysiology from Pressure Waveform Analysis*, 3d ed. Hoboken, Wiley-Blackwell, 2009.

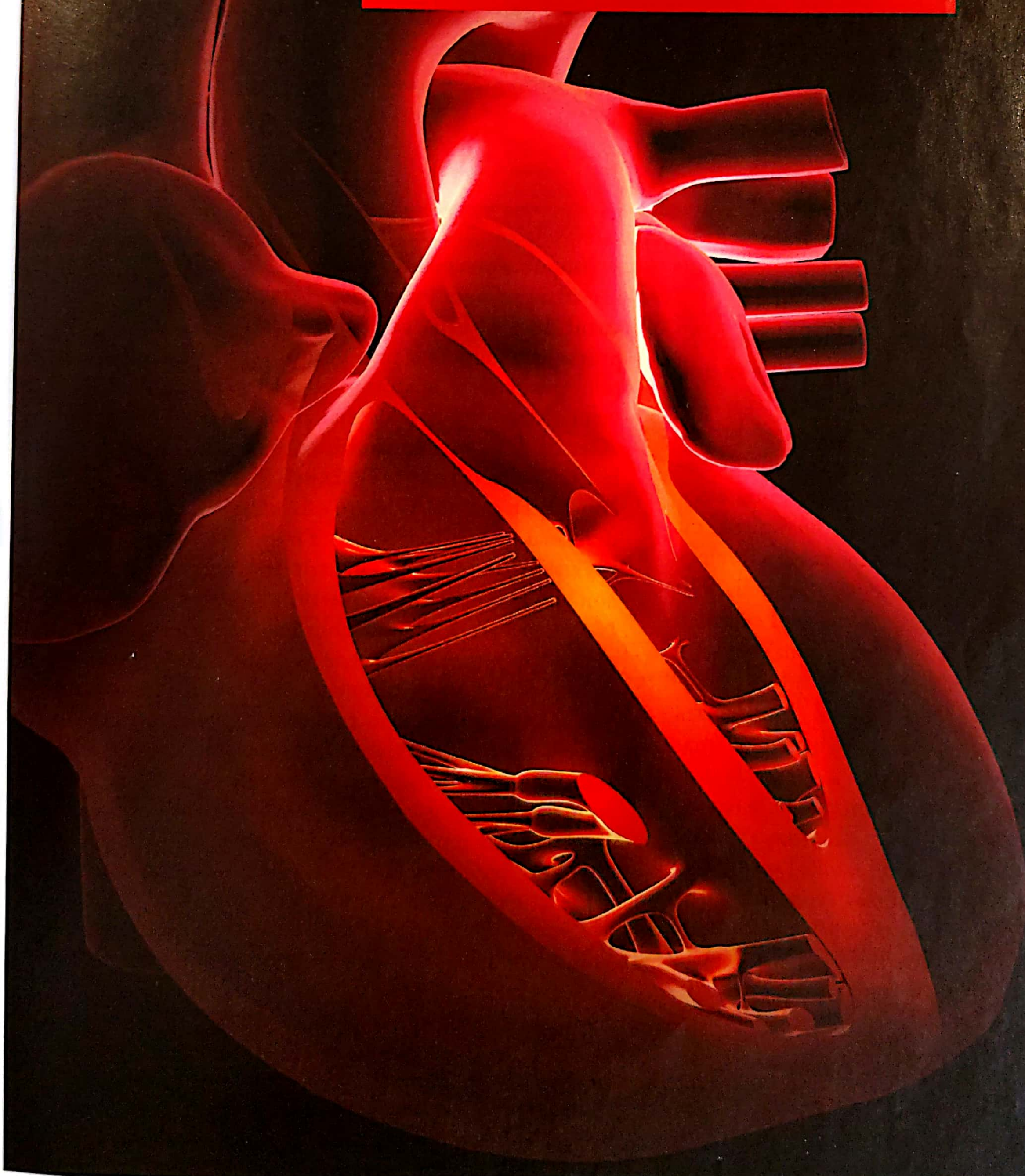
NICHOLLS S. J. et al.: Exploring the natural history of atherosclerosis with intravascular ultrasound. Expert *Rev Cardiovasc Ther* 5:295, 2007.

RYAN T. J.: The coronary angiogram and its seminal contributions to cardiovascular medicine over five decades. *Circulation* 106:752, 2002.

TOBIS J.: Assessment of intermediate severity coronary lesions in the catheterization laboratory. *J Am Coll Cardiol* 49:839, 2007.

SECȚIUNEA A III-A

TULBURĂRILE DE RITM CARDIAC



CAPITOLUL 14

PRINCIPII DE ELECTROFIZIOLOGIE

Gordon F. Tomaselli

ISTORIC ŞI INTRODUCERE

Domeniul electrofiziologiei cardiace a fost creat odată cu dezvoltarea electrocardiogramei (ECG) de către Einthoven la începutul secolului al XX-lea. Înregistrarea curenţilor membranari a arătat că traseele ECG-ului de suprafaţă reprezintă suma momentană a tuturor potenţialelor de acţiune atriale şi ventriculare. La sfârşitul anilor 1960, dezvoltarea înregistrărilor intracavitare şi mai ales capacitatea de a înregistra electrograme corespunzătoare fasciculului His concomitent cu stimularea programată a cordului au marcat începutul electrofiziologiei clinice contemporane. Adoptarea în anii 1990 a tehnicilor de ablaţie cu radiofrecvenţă a ţesutului cardiac a dat naştere electrofiziologiei cardiace intervenţionale.

Problema clinică reprezentată de moartea subită cauzată de aritmii ventriculare – cel mai frecvent în contextul obstrucţiei coronariene – a fost recunoscută încă de la finalul secolului al XIX-lea. Această problemă a condus la dezvoltarea a numeroase terapii farmacologice şi non-farmacologice precum defibrilatoare transtoracice, masaj cardiac şi – în ultimii ani – defibrilatoare implantabile. De-a lungul timpului, limitele medicaţiei antiaritmice au fost evidenţiate în mod repetat de studiile clinice, astfel încât la momentul actual tehnicile de ablaţie şi folosirea unor dispozitive specifice reprezintă tratamentul de primă linie pentru numeroase aritmii cardiace.

În ultima decadă a fost elucidată baza genetică a multor aritmii cardiace, fapt care oferă informaţii importante despre mecanismele acestor aritmii rare şi despre tulburările de ritm similare asociate unor afecţiuni cardiace mai frecvente.

FIZIOLOGIE DESCRIPTIVĂ

Impulsul normal cardiac este generat de celule pacemaker aflate în nodul sinoatrial, localizat la joncţiunea dintre atriul drept şi vena cavă superioară (Fig. 11-1). Acest impuls se transmite lent prin ţesutul nodal către atrii (care din punct de vedere anatomic au structură complexă), la nivelul cărora este condus mai rapid spre nodul atrioventricular (NAV) determinând înregistrarea undei P pe traseele ECG-ului (**Fig. 11-2**). Există o întârziere perceptibilă a conducerii prin NAV (care este eterogen din punct de vedere anatomic şi funcţional). Timpul necesar pentru activarea atriilor, împreună cu întârzierea la nivelul NAV, se reprezintă pe ECG sub forma intervalului PR. În cordul normal, NAV reprezintă singura conexiune electrică între atrii şi ventricule. Impulsul electric iese din NAV şi este transmis către sistemul His-Purkinje sau mai specific către fasciculul His, circulând apoi prin ramurile stângă şi dreaptă şi în final prin reţeaua Purkinje, fapt care facilitează activarea miocardului ventricular. În circumstanţe normale, ventriculele sunt activate rapid într-o manieră bine definită determinată de distribuţia reţelei Purkinje, cu înregistrarea complexului QRS pe ECG (Fig. 11-2). Recuperarea excitabilităţii electrice se realizează mai lent şi depinde de timpul de activare şi de durata potenţialelor de acţiune regionale. Durata relativ scurtă a potenţialelor de acţiune epicardice ventriculare face ca repolarizarea să se realizeze iniţial la suprafaţa epicardică şi apoi treptat către endocard, fapt care pe ECG se înregistrează sub forma unei unde T având în mod normal aceeaşi polaritate ca şi complexul QRS. Durata activării şi recuperării ventriculare este determinată de potenţialul de acţiune şi se înregistrează pe traseele ECG-ului de suprafaţă sub forma intervalului QT (Fig. 11-2).

Caracteristicile anatomice macroscopice ale cordului – matricea extracelulară și vasele intramurale – creează atât bariere macroanatomice, cât și microanatomice esențiale pentru electrofiziologia normală a cordului și pentru producerea aritmiilor cu importanță clinică. Comparativ cu neuronii sau cu celulele musculare scheletice (1-5 ms), durata potențialului de acțiune în cazul miocitelor cardiace este foarte lungă (200-400 ms). Profilul potențialului de acțiune depinde de sumarea multor curenți ionici dependenți de timp și de voltaj (**Fig. 14-1*A***). Acești curenți au ca substrat proteine transmembranare complexe care conduc în mod pasiv ionii în sensul gradientului lor electrochimic prin pori selectivi (canale ionice), transportă activ ioni împotriva gradientului lor electrochimic (pompe, transportori) sau schimbă în mod electrogenic specii ionice (schimbători).

Potențialele de acțiune intracardiace sunt diferite de la o regiune la alta. Variabilitatea regională a potențialelor de acțiune cardiacă este consecința diferențelor în ceea ce privește numărul și tipurile de canale ionice exprimate de diferite tipuri celulare cardiace. În plus, în celulele pacemaker și celulele musculare cardiace au fost identificate tipuri unice de curenți ionici, iar contribuția relativă a acestor curenți variază atât în cadrul aceluiași tip celular, cât și de la o regiune cardiacă la alta (**Fig. 14-1*A***).

Canalele ionice sunt glicoproteine transmembranare multisubunitare complexe care se deschid și se închid ca răspuns la numeroși stimuli biologici, cum ar fi modificări

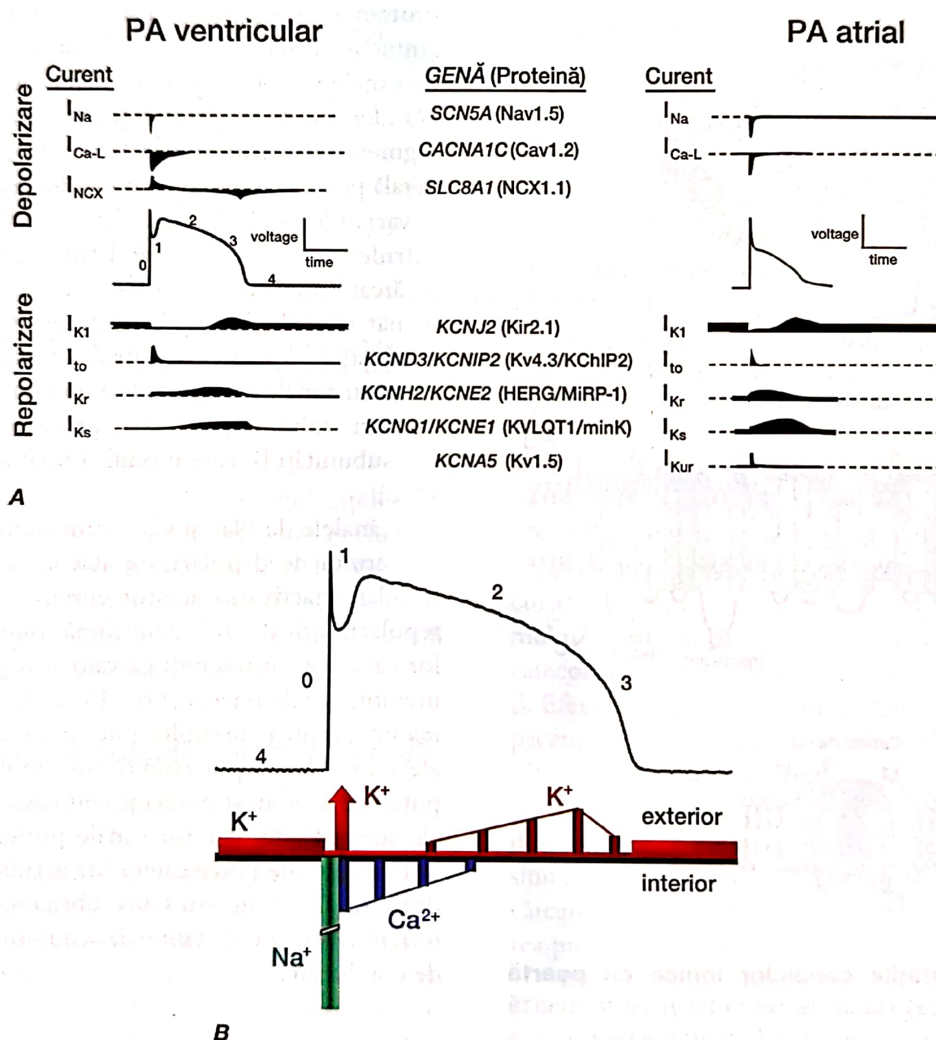


FIGURA 14-1

A. Potențiale de acțiune celulare, atriale și ventriculare. Reprezentare schematică a potențialelor de acțiune atriale și ventriculare, cu ilustrarea fazelor în partea superioară a figurii. Fazele 0-4 reprezintă în ordine depolarizarea rapidă, repolarizarea precoce, platoul, repolarizarea tardivă și respectiv diastola. Curenții ionici și genele care codifică proteinele transmembranare ce generează acești curenți, împreună cu sensul curenților, se ilustrează deasupra și dedesubtul potențialelor de acțiune. Curenții activi și densitățile acestora variază în miocitele atriale și ventriculare. ***B.*** Un potențial de acțiune ventricular, cu reprezentarea schematică a curenților ionici prezenți în diferitele faze ale potențialului de acțiune. Curentul de potasiu (I_{K1}) reprezintă principalul curent în timpul fazei 4 și determină valoarea potențialului membranar de repaus al miocitului. Curentul de sodiu generează depolarizarea rapidă (faza 0), iar activarea I_{to} împreună cu inactivarea curentului de Na determină repolarizarea precoce (faza 1). Faza de platou (faza 2) se produce datorită unor curenți de potasiu cu efect repolarizant prezenți concomitent cu un curent de calciu depolarizant. Inactivarea curentului de calciu și persistența activării curenților de potasiu (mai ales I_{Kr} și I_{Ks}) generează faza 3 (repolarizarea).

ale voltajului membranar, atașări de liganzi (direct la nivelul canalului sau la un receptor cuplat cu o proteină G) sau deformări mecanice (**Fig. 14-2**). Alte proteine transmembranare care mediază transferul de ioni, cum ar fi schimbători și transportori, contribuie într-o măsură importantă la excitabilitatea cordului. Pompele ionice stabilesc și mențin gradiente ionice între compartimentele separate de membrana celulară, iar aceste gradiente reprezintă forța care deplasează curentul prin canalele ionice. Transportorii sau schimbătorii care nu transferă ioni într-o manieră neutră din punct de vedere electric (de exemplu, schimbătorul sodiu-calciu transportă trei ioni Na^+ pentru un ion Ca^{2+}) sunt numiți *electrogeni* și contribuie în mod direct la profilul potențialului de acțiune.

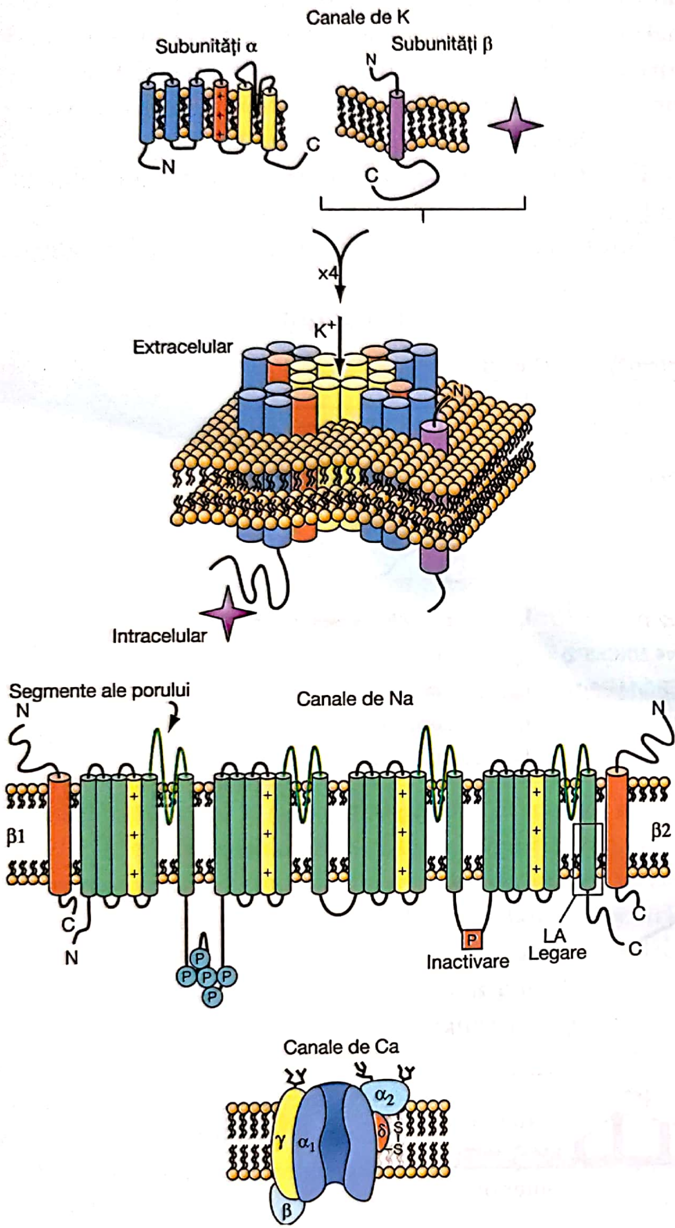


FIGURA 14-2
Topologia și subunitățile canalelor ionice cu poartă reglată de voltaj. (*Sus*) Canalele de potasiu se formează prin tetramerizarea unor subunități α formatoare de pori și a uneia sau mai multor subunități β – pentru claritate, este ilustrată doar o singură subunitate β. (*Jos*) Canalele de sodiu și calciu sunt compuse din subunități α cu patru domenii omoloage și una sau mai multe subunități auxiliare. La toate tipurile de canale, bucla peptidică situată între al cincilea și al șaselea segment transmembranar din fiecare subunitate sau domeniu formează porul cu selectivitate ionică. În cazul canalului de sodiu, canalul reprezintă o țintă pentru fosforilare, segmentul dintre domeniile omoloage trei și patru este critic pentru inactivare, iar al șaselea segment transmembranar al celui de-al patrulea domeniu este important pentru legarea anestezicelor locale cu proprietăți antiaritmice.

Cea mai bogată superfamilie de canale ionice exprimată la nivel cardiac include canale cu poartă reglată de voltaj. Canalele ionice de acest tip împărtășesc mai multe caracteristici structurale. În primul rând, au arhitectură modulară, fiind compuse din patru subunități omoloage (de exemplu, canalele de K^+) sau din patru domenii interne omoloage (de exemplu, canalele de Na^+ și Ca^{2+}). În al doilea rând, proteinele se pliază în jurul unui por central delimitat de aminoacizi foarte bine conservați în cadrul fiecărei familii de canale cu selectivitate similară (de exemplu, canalele de Na identificate la meduză, țipar, musculiță de oțet și om au segmente P foarte similare). În al treilea rând, strategia generală pentru deschiderea și închiderea canalelor (ca răspuns la variațiile voltajului membranar) este înalt conservată: al patrulea segment transmembranar (S4), bogat în reziduuri încărcate pozitiv, este situat în interiorul câmpului membranar și se deplasează ca răspuns la depolarizare, deschizând astfel canalul. În al patrulea rând, majoritatea complexelor cu canale ionice includ nu doar proteine formatoare de pori (subunități α), ci și proteine auxiliare (de exemplu, subunități β) care modifică funcționarea canalelor (Fig. 14-2).

Canalele de Na^+ și Ca^{2+} sunt transportorii principali ai curentului de depolarizare atât la nivel atrial, cât și ventricular; inactivarea acestor curenți și activarea curenților repolarizanți de K^+ determină hiperpolarizarea celulelor cardiace, cu restabilirea valorii negative a potențialului membranar de repaus (**Fig. 14-1*B***). În timpul *fazei de platou* intensitatea curenților este redusă și variații relativ mici ale curenților depolarizanți sau repolarizanți influențează puternic profilul și durata potențialului de acțiune. Mutații ale subunităților acestor canale proteice induc modificări aritmogene ale potențialelor de acțiune, care cauzează sindrom de QT lung sau scurt, fibrilație ventriculară idiopatică, fibrilație atrială familială și anumite tipuri de tulburări de conducere.

MECANISMELE ARITMIILOR CARDIACE

Aritmiile cardiace sunt cauzate de anomalii ale generării și/sau conducerii impulsurilor. Însă pentru numeroase aritmii clinice este dificil să se stabilească cu certitudine mecanismul implicat. Pentru stabilirea diagnosticului de reintrare se folosește răspunsul unei tahicardii (inițiere, terminare, întreținere) la stimularea realizată în cadrul studiilor de electrofiziologie clinică. Pentru diagnosticarea aritmiilor cu alt mecanism decât reintrare există și mai puține instrumente specifice. Este clar că modificări moleculare intracardiace predispun la apariția unor anomalii ale ritmului cardiac

TABELUL 14-1

MECANISME ALE ARITMIILOR

PROPRIETATE ELECTROFIZIOLOGICĂ	COMPONENTE MOLECULARE	MECANISM	ARITMII REPREZENTATIVE
La nivel celular			
Inițierea impulsului			
Automatism	I_f, I_{Ca-L}, I_{Ca-T}, I_K, I_{K1}	Blocare/accelerare a fazei 4	Bradicardie sinusală, tahicardie sinusală
Automatism declanșat	Supraîncărcare cu calciu, I_{Ti}, I_{Ca-L}, I_K, I_{Na}	PDI PDP	Toxicitate a digitalei, TV de reperfuzie Torsada vârfurilor, congenitală și dobândită
Excitație	I_{Na} I_{K-ATP} I_{Ca-L}	Blocarea fazei 0 Scurtare PA, inexcitabilitate Blocare	FV ischemică Bloc AV
Repolarizare	I_{Na}, I_{Ca-L}, I_K, I_{K1}, homeostazia Ca_{2+} I_{Ca-L}, canale de K, homeostazia Ca_{2+}	Prelungire PA, PDP, PDT Scurtare PA	TV polimorfă (IC, HVS) Fibrilație atrială
La nivel multicelular			
Cuplare celulară	Conexine (Cx43), I_{Na}, I_{K-ATP}	Diminuarea cuplării	TV/FV ischemică
Structură tisulară	Matrice extracelulară, colagen	Fereastră de excitabilitate și reintrare funcțională	TV monomorfă, fibrilație atrială

Notă: PDI, postdepolarizare întârziată; TV, tahiaritmie ventriculară; RIV, ritm idioventricular; PDP, postdepolarizare precoce; FV, fibrilație ventriculară; AV, atrioventricular; IC, insuficiență cardiacă; PA, potențial de acțiune; HVS, hipertrofie ventriculară stângă.

Însă o abordare exclusiv moleculară în scopul înțelegerii mecanismelor aritmiilor este limitată din cauza excluderii proprietăților celulare și de rețea ale cordului. În **Tabelul 14-1** este realizată o trecere în revistă a modificărilor celulare și moleculare (împreună cu mecanismele presupuse a fi implicate) care stau la baza aritmiilor clasice.

Anomalii ale inițierii impulsului: automatismul

Depolarizarea diastolică spontană (faza 4) stă la baza automatismului caracteristic celulelor din nodul sinoatrial (SA), nodul atrioventricular (AV), sistemul His-Purkinje, sinusul coronar și venele pulmonare. Depolarizarea din cursul fazei 4 este consecința acțiunii cumulate a multor curenți ionici, precum curentul de potasiu rectificator îndreptat spre interior (I_{K1}), curentul de potasiu rectificator întârziat (care include componentele rapidă – I_{Kr} – și lentă – I_{Ks}), curenții de Ca^{2+}, curenții generați de pompa electrogenă Na^+,K^+-ATP-ază și de schimbătorul Na^+-Ca^{2+}, precum și curentul așa-numit amuzant (*funny*) sau pacemaker (I_f); însă importanța relativă a acestor curenți rămâne controversată.

Viteza depolarizării în cursul fazei 4 – și deci rata de descărcare a celulelor pacemaker – este reglată dinamic. Dintre factorii care modulează faza 4 se remarcă tonusul sistemului nervos autonom. Efectul cronotrop negativ al activării sistemului nervos parasimpatic este consecința eliberării de acetilcolină care se leagă la receptori muscarinici și eliberează subunitățile βγ ce activează un curent de potasiu (I_{KACh}) în celulele nodale și atriale. Creșterea consecutivă a conductanței pentru K^+ se opune depolarizării membranare, scăzând viteza de creștere a potențialului de acțiune în cursul fazei 4. În mod invers, augmentarea tonusului sistemului nervos simpatic mărește concentrațiile miocardice de catecolamine, care activează atât receptori α, cât și receptori β. Efectul stimulării β_1-adrenergice predomină în celulele pacemaker, intensificând atât curentul de Ca de tip L (I_{Ca-L}), cât și I_f, crescând astfel panta fazei 4. Intensificarea activității sistemului nervos simpatic poate mări dramatic frecvența de descărcare a celulelor din nodul SA, producând tahicardie sinusală cu frecvențe > 200 bpm. Prin contrast, rata de descărcare a celulelor Purkinje este mai limitată și rareori acestea produc tahiaritmii cu frecvențe > 120 bpm.

Automatismul normal poate fi afectat de numeroși alți factori asociați cu bolile cardiace. Hipokaliemia și ischemia reduc activitatea Na^+,K^+-ATP-azei, micșorând astfel curentul repolarizant de bază și accelerând depolarizarea diastolică din cursul fazei 4. Rezultatul final este creșterea ratei de descărcare spontană a celulelor pacemaker. Chiar și creșteri ușoare ale concentrației extracelulare a potasiului pot deplasa la valori mai pozitive potențialul diastolic maxim, mărind astfel frecvența de descărcare a celulelor pacemaker. Însă o creștere mai semnificativă a $[K^+]_o$ face inima inexcitabilă din cauza depolarizării potențialului membranar.

Automatismul normal sau crescut al pacemakerilor latenți subsidiari generează ritmuri de scăpare când pacemakerii dominanți nu mai funcționează. Blocarea unei celule

pacemaker de către un ritm mai rapid conduce la creșterea încărcării intracelulare de Na^+ ($[Na^+]_i$) și eflux celular de Na^+ sub acțiunea Na^+,K^+-ATP-azei, cu apariția unui curent repolarizant de fond care încetinește depolarizarea diastolică din cursul fazei 4. La frecvențe mai mici $[Na^+]_i$ scade și la fel se întâmplă cu activitatea Na^+,K^+-ATP-azei, ceea ce accelerează progresiv depolarizarea diastolică și accentuează tahicardia (*warm-up*, „încălzire" – creșterea progresivă a frecvenței de descărcare a pacemakerului). Suprastimularea și încălzirea sunt caracteristice pentru toate tahicardiile automate, însă nu se observă în fiecare caz. Conducerea anormală prin țesuturi cu automatism crescut (*bloc de intrare*) poate atenua sau elimina atât suprastimularea (*overdrive*), cât și „încălzirea" țesutului de conducere.

Automatismul anormal – mai ales când se asociază cu ischemie și reperfuzie – poate cauza tahicardie atrială, ritmuri idioventriculare accelerate și tahicardie ventriculară. A fost sugerată și ipoteza conform căreia curenții de leziune produși la marginile zonei de miocard ischemic depolarizează țesutul adiacent non-ischemic și predispun la tahicardie ventriculară prin automatism crescut.

Postdepolarizări și automatism declanșat

Automatismul declanșat se referă la inițierea dependentă de postdepolarizare a unui impuls (**Fig. 14-3**). Postdepolarizările reprezintă oscilații ale voltajului membranar produse în cursul potențialului de acțiune [postdepolarizări precoce (PDP)] sau după acesta [postdepolarizări tardive (PDT)].

Caracteristica celulară comună pentru inducția PDT este prezența unei supraîncărcări de Ca^{2+} în citosol și reticulul sarcoplasmic. Inhibiția Na^+,K^+-ATP-azei de către glicozidele digitalice facilitează – dar nu produce

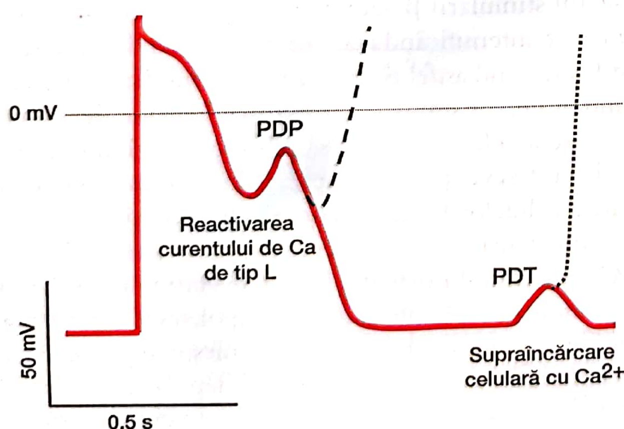


FIGURA 14-3
Reprezentare schematică a unui potențial de acțiune cu postdepolarizare precoce (PDP) și postdepolarizare tardivă (PDT). Postdepolarizările sunt depolarizări spontane ale miocitelor cardiace. PDP apar înainte de finalul potențialului de acțiune (în cursul fazelor 2 și 3), întrerupând repolarizarea. PDT se produc în cursul fazei 4 a potențialului de acțiune, după finalizarea repolarizării. Mecanismele celulare ale PDP și PDT diferă între ele (vezi textul).

întotdeauna – supraîncărcarea cu Ca^{2+} care predispune la apariția PDT. Catecolaminele și ischemia măresc suficient Ca^{2+} pentru a produce PDT. Acumularea de lizofosfolipide în miocardul ischemic, cu supraîncărcare consecutivă de Na^+ și Ca^{2+}, a fost sugerată ca mecanism pentru PDT și pentru automatismul declanșat. Celulele aflate în zona afectată de infarct și care supraviețuiesc pot ajunge să elibereze spontan ioni de calciu din reticulul sarcoplasmic, fapt care generează „unde" de mărire intracelulară a concentrației de calciu și deci aritmii.

PDP se produc în cursul potențialului de acțiune și întrerup repolarizarea ordonată a miocitului. În mod tradițional, se consideră că PDP – spre deosebire de PDT – nu depind de creșterea Ca^{2+} intracelular și că pentru producerea lor sunt fundamentale prelungirea potențialului de acțiune și reactivarea curenților depolarizanți. Dovezi experimentale mai recente sugerează o legătură nebănuită anterior între încărcarea intracelulară cu calciu și PDP. Nivelul calciului citosolic pare a crește când potențialele de acțiune sunt prelungite. Acest efect pare la rândul lui a crește curentul de Ca de tip L, ceea ce prelungește și mai mult durata potențialului de acțiune și asigură curentul spre interior care întreține PDP. Încărcarea celulară cu calciu, secundară prelungirii potențialului de acțiune mărește și probabilitatea de apariție a PDT. Relația între $[Ca^{2+}]$ intracelular, PDP și PDT poate explica susceptibilitatea la aritmii a cordului încărcat cu calciu (cum este cazul în ischemie sau insuficiență cardiacă congestivă), în special după expunere la medicamente care cresc durata potențialului de acțiune.

Aritmiile declanșate de PDP sunt dependente de frecvența cardiacă. În general, amplitudinea unei PDP este augmentată la frecvențe mici atunci când potențialele de acțiune sunt mai lungi. Ritmul rapid scurtează durata potențialului de acțiune și reduce amplitudinea PDP, probabil prin intensificarea curenților rectificatori întârziați de K^+ și poate prin grăbirea inactivării induse de Ca^{2+} a curenților de Ca de tip L. În mod similar, catecolaminele cresc frecvența cardiacă și scad durata potențialului de acțiune și amplitudinea PDP, în ciuda efectului binecunoscut al stimulării β-adrenergice de intensificare a curentului de Ca de tip L. O condiție fundamentală care stă la baza apariției PDP este prelungirea potențialului de acțiune și a intervalului QT. Hipokaliemia, hipomagneziemia, bradicardia și – cel mai frecvent – medicamentele pot predispune la apariția de PDP, invariabil în contextul prelungirii potențialului de acțiune. Antiaritmicele din clasele IA și III (vezi mai jos) prelungesc potențialul de acțiune și intervalul QT în scop terapeutic, însă aceste medicamente cauzează frecvent aritmii. Medicamentele necardiace (de exemplu, fenotiazine, antihistaminice fără efect sedativ și unele antibiotice) pot de asemenea mări durata potențialului de acțiune și predispune la aritmii mediate de PDP. Scăderea $[K^+]_o$ poate în mod paradoxal diminua curenții de potasiu (în special I_{Kr}) în miocitul ventricular, fapt care explică de ce hipokaliemia prelungește potențialul de acțiune și cauzează PDP. De fapt, infuziile cu potasiu scurtează intervalul

QT la pacienții cu sindrom QT lung congenital, precum și la cei cu prelungire a intervalului QT indusă de medicamente.

Este probabil că activitatea electrică declanșată de PDP stă la baza inițierii formei caracteristice a tahicardiei ventriculare polimorfe numite torsada vârfurilor, observată la pacienții cu forme congenitale și dobândite de sindrom QT lung. Afecțiunile cardiace structurale – precum hipertrofie cardiacă și insuficiență cardiacă – pot de asemenea întârzia repolarizarea ventriculară (așa-numita remodelare electrică) și predispune la aritmii secundare anomaliilor de repolarizare. Anomaliile de repolarizare prezente la pacienții cu hipertrofie cardiacă și insuficiență cardiacă sunt adeseori amplificate de tratamentele medicamentoase concomitente sau de dezechilibrele electrolitice.

Conducere anormală a impulsurilor: reintrarea

Cel mai frecvent mecanism al aritmiilor este reintrarea. Aceasta este o proprietate a rețelelor de miocite. Din punct de vedere fundamental, reintrarea este definită ca circulația unei unde de activare în jurul unui obstacol inexcitabil. Prin urmare, pentru ca reintrarea să se poată produce este necesar să existe două căi electrofiziologice diferite de propagare a impulsului, dispuse în jurul unei regiuni inexcitabile în așa fel încât pe una dintre căi să existe un bloc unidirecțional și în fața frontului de propagare să existe o regiune de țesut excitabil (**Figura 14-4**). Proprietățile structurale și electrofiziologice ale cordului contribuie la crearea unui obstacol inexcitabil și a blocului unidirecțional. Un rol critic par a deține geometria complexă a fasciculelor musculare cardiace și eterogenitatea

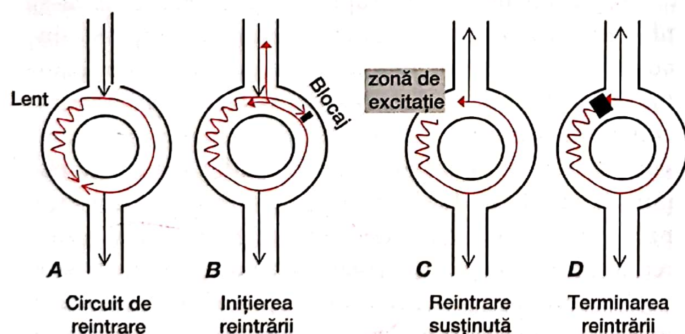


FIGURA 14-4
Diagramă schematică a reintrării. A. Circuitul include două brațe, unul caracterizat prin conducere lentă. **B.** Circulația unui impuls prematur este blocată pe calea rapidă și permisă pe calea lentă, fapt care permite recuperarea căii rapide astfel încât unda de activare poate reintra pe calea rapidă din direcție retrogradă. **C.** În cursul reintrării susținute printr-un astfel de circuit, între frontul de activare și zona posterioară de recuperare există o regiune numită zonă excitabilă. **D.** Unul dintre mecanismele de terminare a reintrării constă în modificarea caracteristicilor de conducere și reintrare ale circuitului și frontul de activare lovește zona excitabilă, oprind tahicardia.

spațială a cuplării celulare și a altor proprietăți ale membranelor active (de exemplu, curenții ionici).

O caracteristică cheie pentru clasificarea aritmiilor prin reintrare – în special din punct de vedere terapeutic – este prezența și volumul unei zone excitabile. O astfel de zonă apare când circuitul de tahicardie este mai lung decât lungimea de undă a tahicardiei (λ = viteza de conducere x perioada refractară, reprezentând dimensiunile circuitului care poate susține reintrarea), ceea ce permite unor stimuli aplicați la momentul potrivit să oprească propagarea în circuit. Aritmiile de reintrare se pot produce inclusiv în absența unei zone excitabile, când lungimea de undă a tahicardiei este aproape egală cu lungimea circuitului. În acest caz, frontul de undă se propagă prin țesut parțial refractar, fără un obstacol anatomic și fără a exista o zonă complet excitabilă; tipul acesta de reintrare se numește *reintrare cu circuit dominant* (*leading circle reentry*), o formă de reintrare funcțională (reintrare care depinde de proprietățile funcționale ale țesutului). Spre deosebire de reintrarea cu zonă excitabilă, în această situație nu există un circuit anatomic fix și ca urmare poate fi imposibil de oprit tahicardia prin stimulare sau prin distrugerea unei porțiuni a circuitului. În plus, circuitele de acest tip sunt mai puțin stabile decât cele create în aritmiile prin reintrare cu zonă de excitabilitate, existând variații largi ale lungimii ciclului și ale predilecției la terminare.

Fiind determinată anatomic, reintrarea cu zonă excitabilă poate explica numeroase tahicardii cu importanță clinică, precum reintrarea AV, flutterul atrial, tahicardia ventriculară cu reintrare și bloc de ramură sau tahicardia ventriculară cu miocard fibrozat. Flutterul atrial reprezintă un exemplu de tahicardie prin reintrare cu zonă excitabilă vastă, care nu este determinată întotdeauna de constrângeri anatomice, ci de un blocaj funcțional (fapt care reflectă proprietățile speciale ale crista terminalis, despre care s-a discutat mai sus). Există dovezi puternice care sugerează că aritmiile – precum fibrilația atrială și cea ventriculară – sunt asociate cu forme mai complexe de activare a cordului și apar prin reintrare funcțională.

Afecțiunile cardiace structurale sunt asociate cu modificări de conducere și refractaritate care măresc riscul de apariție a aritmiilor prin reintrare. În miocardul cu ischemie cronică apare o scădere a numărului de joncțiuni de comunicare (secundară reducerii sintezei proteinei conexină 43) care transmit curenții ionici intercelulari. Zonele limitrofe ale miocardului ventricular afectat de infarct și de insuficiență prezintă atât modificări funcționale ale curenților ionici, cât și remodelare tisulară și modificări ale distribuției joncțiunilor de comunicare. Schimbările de expresie și distribuție a joncțiunilor de comunicare, în combinație cu modificările tisulare macroscopice, susțin rolul conducerii lente în apariția aritmiilor prin reintrare care complică evoluția bolii coronariene cronice. Miocardul atrial la persoanele în vârstă prezintă modificări ale conducerii care se observă sub forma unor electrograme atriale înalt fracționate și constituie un substrat ideal pentru reintrare (fapt care ar putea explica apariția foarte frecventă a fibrilației atriale la pacienții bătrâni).

Abordarea pacientului: ARITMIE CARDIACĂ

Evaluarea pacienților cu suspiciune de aritmii cardiace este foarte personalizată; însă două elemente cheie – anamneza și ECG – sunt esențiale pentru direcționarea investigațiilor diagnostice și a tratamentului. Pacienții cu aritmii cardiace au un spectru larg de manifestări clinice, de la modificări asimptomatice ale ECG-ului până la stop cardiac. În general, cu cât simptomele la prezentare sunt mai severe, cu atât metodele de evaluare folosite și tratamentul sunt mai agresive. Pierderea cunoștinței considerată a fi de etiologie cardiacă declanșează în mod tipic încercări intensive de stabilire a etiologiei și adeseori implică terapie invazivă cu ajutorul unor dispozitive speciale. Prezența unei boli cardiace structurale și antecedentele de infarct miocardic determină modificarea modului de abordare a pacienților cu sincopă sau aritmii ventriculare. Prezența antecedentelor heredocolaterale de aritmii ventriculare severe sau de moarte subită prematură influențează procesul de evaluare prin care se încearcă a se depista aritmii ce ar putea avea o componentă ereditară.

Examinarea fizică urmărește a determina dacă există o boală cardio-pulmonară asociată cu aritmii cardiace specifice. Absența unei afecțiuni cardio-pulmonare semnificative sugerează adeseori (dar nu întotdeauna) benignitatea tulburării de ritm. Prin contrast, apariția de palpitații, sincopă sau aproape sincopă la persoane cu afecțiuni cardiace sau pulmonare severe indică un prognostic mai rezervat. În plus, examinarea fizică poate evidenția prezența unei aritmii persistente (de exemplu, fibrilație atrială).

Utilizarea judicioasă a procedurilor diagnostice neinvazive reprezintă un element important în evaluarea pacienților cu aritmii și nicio astfel de procedură nu este mai importantă decât ECG-ul, în special dacă se realizează când pacientul este simptomatic. Aspecte rar întâlnite – dar importante din punct de vedere al diagnosticării – ale tulburărilor electrofiziologice pot fi evidențiate și pe traseele ECG de repaus, cum ar fi unde delta la pacienții cu sindrom Wolff-Parkinson-White (WPW), prelungire sau scurtare a intervalului QT, anomalii ale segmentului ST în derivațiile precordiale drepte (în sindromul Brugada) și unde epsilon în caz de displazie ventriculară dreaptă aritmogenă. Diverse variante ale înregistrărilor ECG-ului de suprafață pot oferi informații importante despre substraturile și factorii declanșatori ai aritmiilor. Monitorizarea Holter și înregistrarea evenimentelor – realizată continuu sau intermitent – permite înregistrarea traseelor ECG-ului de suprafață pentru un interval mai lung de timp, crescând șansele de observare a ritmului cardiac în perioada simptomatică. Există monitoare implantabile pentru utilizare pe termen lung și servicii ambulatorii comerciale de monitorizare ECG, care permit monitorizarea telemetrică prelungită atât în scop diagnostic, cât și pentru a evalua eficacitatea terapiei.

Înregistrările pe termen lung permit evaluarea ritmului cardiac de-a lungul timpului. Variabilitatea frecvenței cardiace (HRV) și variabilitatea intervalului QT (QTV) reprezintă parametri determinați neinvaziv cu ajutorul cărora se poate evalua influența sistemului nervos autonom asupra inimii. HRV este consecința unor modificări subtile ale frecvenței sinusale secundare unor schimbări ale stimulării simpato-vagale a nodului sinusal. În cazul HRV au fost stabilite valori normale pentru parametrii temporali, de frecvență și geometrici; scăderea HRV și creșterea curenților cu frecvență joasă sunt modificări asociate cu creșterea tonusului sistemului nervos simpatic și a mortalității la pacienții care au suferit un infarct miocardic. Electrocardiografia cu medierea semnalelor (SAECG, *signal-averaged ECG*) folosește tehnici de calculare a valorilor medii ale semnalelor în scopul amplificării pe traseele ECG de suprafață a potențialelor mici asociate cu conducere miocardică lentă. Prezența acestor potențiale cu amplitudine joasă – numite potențiale tardive datorită momentului apariției lor în raport cu complexul QRS – și prelungirea duratei filtrate (sau mediate) a complexului QRS arată conducere intraventriculară lentă și au fost asociate cu creșterea riscului de aritmii ventriculare după infarct miocardic. Electrocardiografia de efort este importantă pentru a determina prezența ischemiei miocardice prin necesar crescut de oxigen; mai recent, analiza morfologiei intervalelor QT înregistrate în cursul efortului a fost folosită pentru evaluarea riscului de aritmii ventriculare severe. Prezența modificărilor microscopice ale undei T [undă T alternans (TWA, *T wave alternans*)] la frecvențe cardiace mici identifică pacienții la risc pentru aritmii ventriculare. Spre a evalua instabilitatea de repolarizare a ventriculelor și a identifica riscul crescut de aritmii au fost folosite numeroase alte teste de evaluare a variabilității morfologiei undei T și a duratei intervalului QT.

Testul înclinării cu capul ridicat (HUT, *head-up tilt*) este util pentru evaluarea unor pacienți cu sincopă. Răspunsul fiziologic la HUT nu este complet înțeles, dar redistribuirea sângelui și creșterea contractilității ventriculare se înregistrează în mod consecvent. Activarea exagerată a unui reflex central ca răspuns la HUT produce un răspuns stereotip caracterizat prin creșterea inițială a frecvenței cardiace, apoi scăderea presiunii sangvine urmată de reducerea frecvenței cardiace (modificări caracteristice pentru hipotensiunea mediată neural). Alte răspunsuri la HUT sunt observate la pacienții cu hipotensiune arterială ortostatică și insuficiență autonomă. HUT se utilizează cel mai frecvent la pacienți cu sincope recurente, însă metoda ar putea fi utilă inclusiv la pacienții care au suferit o singură sincopă și s-au rănit, mai ales în absența unei afecțiuni cardiace structurale. La pacienții cu afectare cardiacă structurală, HUT poate fi indicată după producerea unei sincope, dacă alte etiologii (de exemplu, asistolă, tahiaritmii ventriculare) au fost excluse. S-a sugerat că HUT ar fi o investigație utilă pentru diagnosticarea și tratamentul vertijului idiopatic recurent, al sindromului de oboseală cronică, al atacurilor ischemice tranzitorii

recurente şi al căderilor repetate de etiologie necunoscută produse la vârstnici. Este important de reţinut că HUT are contraindicaţie relativă în prezenţa bolii coronariene severe cu stenoze coronariene proximale, a bolii cerebrovasculare severe cunoscute, a stenozei mitrale severe şi a obstrucţiei tractului de ejecţie al ventriculului stâng (de exemplu, stenoză aortică). Metoda de efectuare a HUT este variabilă, însă unghiul înclinării şi durata menţinerii posturii ridicate sunt esenţiale pentru utilitatea evaluării. Pentru a scurta durata testului şi a-i mări specificitatea s-a utilizat inducerea stresului ortostatic prin administrare de izoproterenol, nitraţi, adenozină şi edrofoniu.

Testarea electrofiziologică este esenţială pentru înţelegerea şi tratamentul multor aritmii cardiace. Într-adevăr, de cele mai multe ori testarea electrofiziologică se realizează intervenţional şi are atât rol diagnostic, cât şi terapeutic. Componentele testării electrofiziologice sunt măsurătorile de referinţă ale conducerii în repaus şi în condiţii de stres (frecvenţă cardiacă crescută sau administrare de medicamente), după care se efectuează manevre (stimulare şi administrare de medicamente) pentru inducerea aritmiilor. Pentru a facilita tratamentul prin cateterizare în laboratorul de electrofiziologie au fost dezvoltate numeroase tehnici sofisticate de

℞ TRATAMENT: ARITMII CARDIACE

TRATAMENTUL MEDICAMENTOS ANTIARITMIC

Interacţiunile medicamentelor antiaritmice cu ţesuturile cardiace şi modificările electrofiziologice rezultate sunt complexe. Înţelegerea incompletă a efectelor acestor medicamente a avut o influenţă negativă asupra prognosticului pacienţilor şi a dezvoltării unor agenţi farmacologici noi. În prezent, medicamentelor antiaritmice le revine doar un rol ajutător în tratamentul majorităţii aritmiilor cardiace.

Există numeroase explicaţii pentru complexitatea acţiunilor medicamentelor antiaritmice: similitudinea structurală a canalelor ionice ţintă, diferenţe regionale între nivelurile de expresie a canalelor şi transportorilor (care se modifică în stările patologice), dependenţa de timp şi de voltaj a acţiunii medicamentelor şi efectul acestor medicamente asupra altor ţinte decât canalele ionice. Deşi se recunosc limitările oricărei scheme de clasificare a agenţilor antiaritmici, descrierea concisă a mecanismelor principale de acţiune ale acestora s-a dovedit utilă. O astfel de schemă de clasificare a fost propusă în anul 1970 de către Vaughan-Williams şi ulterior modificată de Singh şi Harrison. Clasele de acţiuni antiaritmice sunt: clasa I – efect anestezic local secundar blocării curentului de Na^+; clasa II – interferenţă cu acţiunea catecolaminelor la nivelul receptorilor β-adrenergici; clasa III – întârzierea repolarizării din cauza inhibiţiei curentului de K^+ sau a activării unui curent depolarizant; clasa IV – interferenţă cu conductanţa calciului (Tabelul 14-2). Limitările clasificării Vaughan-Williams includ faptul că

TABELUL 14-2
ACŢIUNILE MEDICAMENTELOR ANTIARITMICE

MEDICAMENT	CLASĂ DE ACŢIUNE I	II	III	IV	ALTE EFECTE
Chinidină	++		++		Blocadă α-adrenergică
Procainamidă	++		++		Blocadă ganglionară
Flecainidă	+++		+		
Propafenonă	++	+			
Sotalol		++	+++		
Dofetilidă			+++		
Amiodaronă	++	++	+++	+	Blocadă α-adrenergică
Ibutilidă			+++		Activator al canalelor de Na^+

majoritatea medicamentelor acţionează prin mai multe mecanisme, antagonismul ca mecanism de acţiune este supraestimat, iar mulţi agenţi acţionează prin alte mecanisme decât cele patru incluse în această schemă.

ABLAŢIA PRIN CATETERIZARE Folosirea ablaţiei prin cateterizare are la bază principiul conform căruia există o regiune anatomică cu rol critic în generarea impulsurilor sau în propagarea necesară pentru iniţierea şi întreţinerea aritmiilor cardiace. Distrugerea acestei zone critice conduce la dispariţia aritmiei. Energia de radiofrecvenţă (RF) este folosită de aproape un secol în medicina clinică. Prima ablaţie prin cateterizare folosind o sursă de curent continuu a fost efectuată la începutul anilor 1980 de către Scheinman şi colegii acestuia. Până la începutul anilor 1990, RF a fost adaptată pentru a fi folosită prin cateterizare la nivel cardiac (Fig. 14-5).

Banda de frecvenţă de interes (300-30 000 kHz) permite obţinerea de energii cu diverse aplicaţii biomedicale, cum ar fi producerea coagulării şi cauterizarea ţesuturilor. La aceste frecvenţe nu se stimulează nici musculatura scheletică şi nici miocardul, iar ţesuturile se încălzesc printr-un mecanism rezistiv (intensitatea căldurii fiind proporţională cu puterea folosită). Densitatea de putere scade rapid în ţesut (cu puterea a 4-a a razei sau a distanţei); la fel se întâmplă şi în cazul temperaturii, ceea ce permite realizarea unor leziuni cu volum redus. Puterea aplicată, energia sau curentul nu reprezintă factori predictivi buni ai volumului leziunii; cel mai bun factor predictiv este temperatura la locul de contact între electrod şi ţesut – temperaturile > 55°C producând necroză tisulară. La interfaţa ţesut-electrod temperatura creşte rapid, însă încălzirea în volumul ţesutului se realizează mai lent şi la echilibru se ajunge după aplicarea energiei de radiofrecvenţă timp de ≥ 40 secunde. Trebuie avut în vedere că temperatura tisulară persistă la valori înalte mai multe secunde după oprirea administrării de energie, producând astfel ablaţie nedorită a structurilor cardiace. Ca alternative, surse de energie mai rar folosite pentru ablaţia

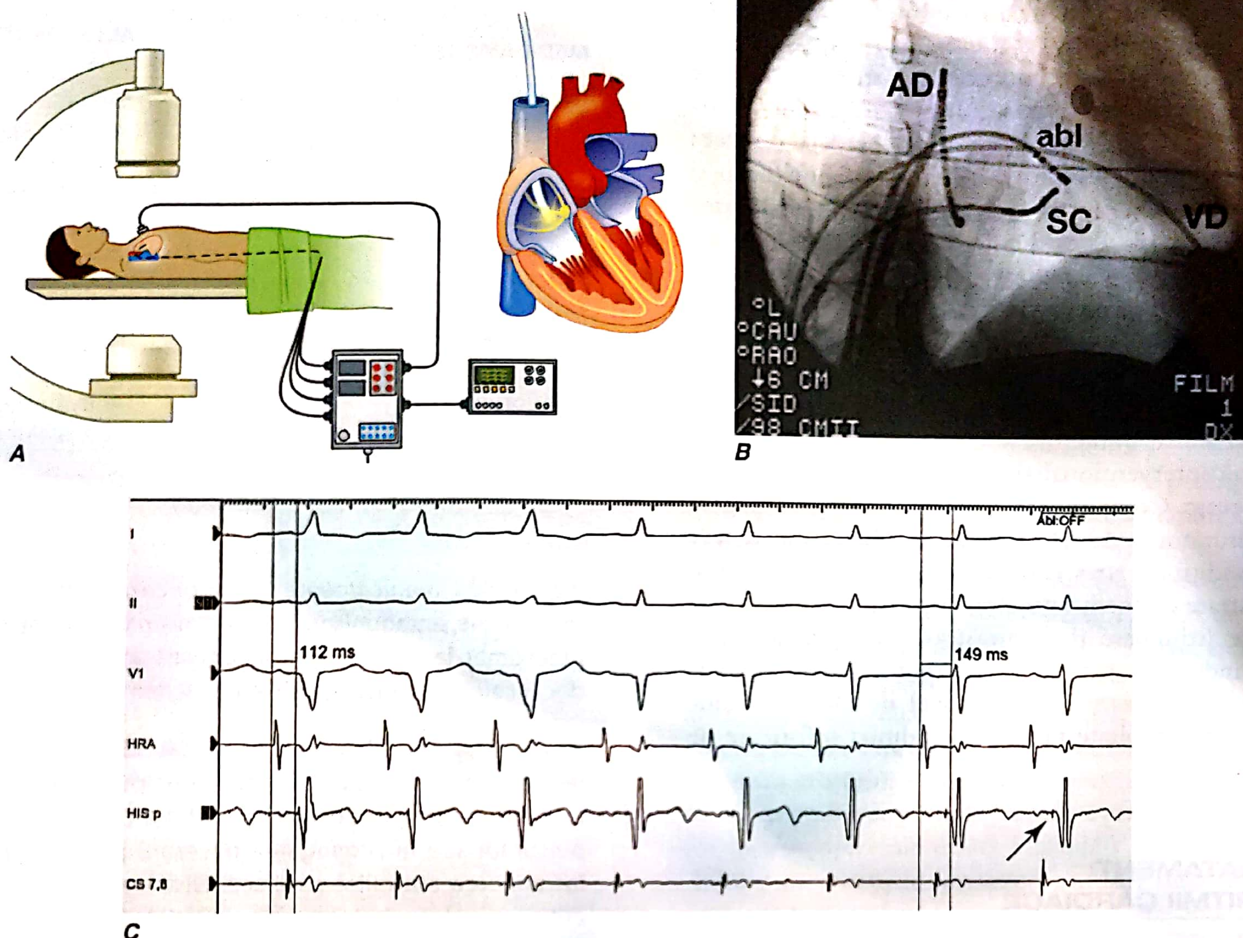


FIGURA 14-5

Ablația cu cateter a aritmiilor cardiace. A. Schemă a unui sistem de electrozi împreună cu un generator, la un pacient tratat prin ablație cu radiofrecvență prin cateterizare (RFA); circuitul include electrodul intracardiac și un plasture dispersiv plasat pe suprafața corpului (de obicei pe spate). În medalion se observă o diagramă a cordului având un cateter localizat la nivelul inelului valvular AV, pentru ablația unei căi accesorii. **B.** Imagine de fluoroscopie în incidență oblică anterioară dreaptă a unui cateter poziționat pentru ablația unei căi accesorii cardiace stângi. Cateterul este plasat de partea atrială a inelului valvular mitral (abl), printr-o puncție transseptală; alte catetere sunt montate în sinusul coronar (SC) – pentru înregistrarea electrogramelor în jurul inelului mitral, un cateter circumferențial în atriul drept (AD) și un cateter la apexul ventricular drept (VD). **C.** Înregistrări ECG de suprafață (derivațiile I, II, V1) și electrograme endocardice (HRA – înalt în atriul drept; HISp – proximal la nivelul fasciculului His; CS 7,8 – înregistrări la nivelul polilor 7 și 8 ai unui cateter decapolar plasat în sinusul coronar) obținute în timpul RFA a unei căi accesorii stângi la un pacient cu sindrom WPW. Al patrulea complex QRS este mai îngust, iar săgeata indică electrograma corespunzătoare fasciculului His, care devine vizibilă după eliminarea preexcitației ventriculare (prin ablația căii accesorii).

prin cateterizare a aritmiilor cardiace sunt microundele (între 915 și 2 450 MHz), laserii, ultrasunetele sau răcirea locală puternică (crioablație). În afară de energia RF, crioablația se utilizează clinic și reprezintă o alternativă sigură și eficace a RF, mai ales când se realizează ablații în zona nodului AV. La temperaturi mai mici de 32°C transportul ionic membranar este perturbat, ceea ce produce depolarizare celulară, scăderea amplitudinii și a duratei potențialului de acțiune și diminuarea vitezei de conducere (cu apariția unui bloc de conducere local) – toate aceste modificări fiind reversibile dacă țesutul este reîncălzit la timp. Răcirea tisulară poate fi folosită pentru cartografiere și ablație. Criocartarea se utilizează pentru a confirma localizarea unei ținte pentru ablație (de exemplu, cala accesorie la pacienții cu sindrom WPW) sau pentru a determina siguranța ablației în jurul nodului AV prin monitorizarea conducerii AV în cursul perioadei de răcire. Un alt avantaj al crioablației este faptul că după răcirea vârfului cateterului sub punctul de îngheț acesta aderă la țesut, fapt care crește stabilitatea cateterului independent de ritm sau de stimulare.

cartografiere electrică și de folosire a cateterelor ghidate.

BIBLIOGRAFIE

AKAR F. G., TOMASELLI G..F.: Genetic basis of cardiac arrhythmias, in *Hurst's The Heart*, 11th ed,V. Fuster et al. (eds). New York, McGraw-Hill, 2004.

———: Genetic basis of cardiac arrhythmias, in *Hurst's The Heart*, 12th ed,V. Fuster et al. (eds). New York, McGraw-Hill, 2007.

HILLE B.: *Ion Channels of Excitable Membranes*, 3d ed. Sunderland, MA, Sinauer Associates, Inc, 2001, Chaps 1, 3, 4, 21, 22.

JOSEPHSON M. E.: *Clinical Cardiac Electrophysiology:Techniques and Interprtations*, 3d ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2002.

———: *Clinical Cardiac Electrophysiology: Techniques and Interpretations*, 4th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2008.

SAKSENA S., CAMM A. J. (eds): *Electrophysiological Disorders of the Heart*. Philadelphia, Elsevier Churchill Livingstone, 2005.

ZIPES D. P., JALIFE J. (eds): *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside*, 4th ed. Philadelphia, Elsevier, 2004.

——— (eds): *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside*, 5th ed. Philadelphia, Elsevier, 2009.

cartografiere electrică și de folosire a cateterelor ghidate.

BIBLIOGRAFIE

AKAR F. G., TOMASELLI G.F.: Genetic basis of cardiac arrhythmias, in *Hurst's The Heart*, 11th ed, V. Fuster et al. (eds). New York, McGraw-Hill, 2004.

———: Genetic basis of cardiac arrhythmias, in *Hurst's The Heart*, 12th ed, V. Fuster et al. (eds). New York, McGraw-Hill, 2007.

HILLE B.: *Ion Channels of Excitable Membranes*, 3d ed. Sunderland, MA, Sinauer Associates, Inc, 2001, Chaps 1, 3, 4, 21, 22.

JOSEPHSON M. E.: *Clinical Cardiac Electrophysiology: Techniques and Interprtations*, 3d ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2002.

———: *Clinical Cardiac Electrophysiology: Techniques and Interpretations*, 4th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2008.

SAKSENA S., CAMM A. J. (eds): *Electrophysiological Disorders of the Heart*. Philadelphia, Elsevier Churchill Livingstone, 2005.

ZIPES D. P., JALIFE J. (eds): *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside*, 4th ed. Philadelphia, Elsevier, 2004.

——— (eds): *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside*, 5th ed. Philadelphia, Elsevier, 2009.

CAPITOLUL 15
BRADIARITMIILE

Gordon F. Tomaselli

Activarea electrică a cordului este inițiată în mod normal de către nodul sinoatrial (SA) – stimulatorul principal al inimii. Alte focare de stimulare subordonate – care pot iniția activarea electrică în caz de disfuncție a nodului SA – se găsesc în nodul atrioventricular (AV), sistemul de conducere specializat și miocardul de lucru. Aceste focare stimulatoare se descarcă mai lent și în absența unei creșteri corespunzătoare a volumului bătaie poate apărea hipoperfuzie tisulară.

Activarea și contracția spontană a cordului reprezintă consecința existenței în aceste regiuni anatomice a unui țesut stimulator specializat. După cum a fost descris în Capitolul 14, potențialele de acțiune cardiace prezintă eterogenitate regională. Potențialele de acțiune corespunzătoare celulelor izolate din țesutul nodal sunt diferite de cele înregistrate la nivelul miocitelor atriale și ventriculare (**Fig. 15-1**). Datorită curenților ionici activi în celulele nodale, potențialul de membrană al acestora este mai puțin negativ decât cel al miocitelor atriale sau ventriculare. Diastola electrică în celulele nodale se caracterizează prin depolarizare diastolică lentă (faza 4), cu generarea unui potențial de acțiune când voltajul membranar atinge un anumit prag. Depolarizarea rapidă cu inversarea potențialului (faza 0) este mai lentă decât în miocitele atriale sau ventriculare, fiind mediată de un curent de calciu și nu de sodiu. Celulele din țesutul nodal SA și AV sunt conectate electric cu miocardul de lucru prin celule având fenotip electrofiziologic intermediar între cel al celulelor nodale și cel al miocitelor atriale sau ventriculare. Celulele din nodul SA se depolarizează cel mai rapid în cursul fazei 4 și astfel constituie focarul stimulator dominant al cordului normal.

Bradicardia este consecința incapacității de generare a impulsurilor sau a unei încetiniri a conducerii impulsurilor. Incapacitatea de inițiere a impulsurilor poate avea la bază scăderea automatismului, secundară încetinirii (sau blocării) depolarizării diastolice în cursul fazei 4 (**Fig. 15-2**), care pot fi secundare unor afecțiuni sau expunerii la medicamente. Sistemul nervos autonom modulează viteza depolarizării diastolice specifice fazei 4 și deci frecvența de descărcare atât a stimulatorului principal (nodul SA), cât și a focarelor de stimulare subordonate. Absența conducerii impulsurilor de la țesutul nodal până la miocardul atrial sau ventricular produce bradicardie din cauza unui așa-numit bloc de ieșire. Bolile care modifică la nivel cardiac procesul de activare și conectivitatea celulelor (de exemplu, fibroză) pot cauza tulburări ale conducerii impulsurilor.

Disfuncția nodului SA și blocul atrioventricular reprezintă cele mai frecvente cauze de bradicardie patologică. Disfuncția nodului SA este uneori dificil de diferențiat de bradicardia sinusală fiziologică, mai ales la persoane tinere. Incidența disfuncției de nod SA crește în decadele a cincea și a șasea de viață și acest diagnostic ar trebui luat în considerare la pacienții cu oboseală, intoleranță la efort sau sincopă asociate cu bradicardie sinusală. Blocul AV tranzitoriu este frecvent la tineri și reprezintă probabil consecința tonusului vagal crescut (prezent la 10% din adulții tineri). Prevalența blocului AV dobândit și persistent este rară în rândul populației de adulți sănătoși, incidența estimată fiind de aproximativ 200/1 000 000/an.

Montarea unui stimulator permanent este singurul tratament eficace pentru bradicardia simptomatică, atunci când nu este vorba de etiologii reversibile precum tonus vagal crescut, hipoxie, hipotermie sau medicamente (**Tabelul 15-1**). Aproximativ 50% din cele 150 000 de stimulatoare permanente implantate în Statele Unite și 20-30% din cel

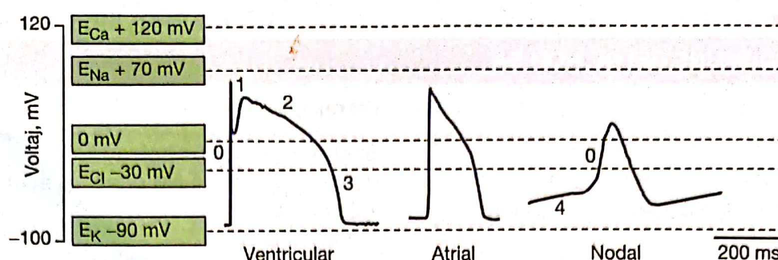


FIGURA 15-1

Comparație a profilelor potențialelor de acțiune înregistrate în celule izolate din țesutul nodal SA sau AV, celule atriale și celule ventriculare. Potențialul membranar de repaus al celulelor nodale este situat mai aproape de valoarea pragului de depolarizare și se caracterizează prin fază 0 (inversare de potențial) și fază 4 (depolarizare diastolică) mai lente.

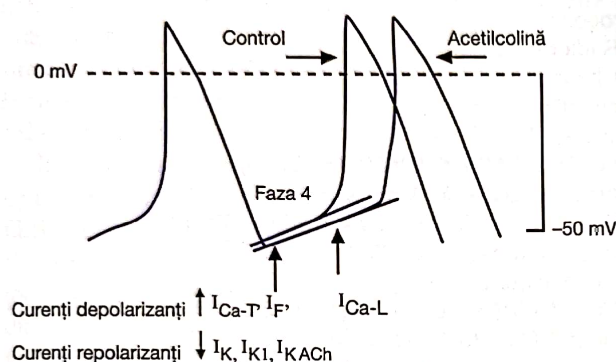


FIGURA 15-2

Reprezentare schematică a potențialelor de acțiune nodale și a curenților care contribuie la depolarizarea din cursul fazei 4. Depolarizarea este consecința creșterii relative a curenților depolarizanți de calciu de tip L ($I_{Ca\text{-}L}$) și de tip T ($I_{Ca\text{-}T}$) și a curentului stimulator (I_f), combinată cu scăderea curenților de potasiu – curentul rectificator (I_K) și curentul rectificator întârziat (I_{K1}). Activarea curenților de potasiu prin canalul cu poartă reglată de ACh (I_{KACh}) și tratamentul cu beta-blocante reduc rata depolarizării în cursul fazei 4 și scad astfel frecvența de activare. *(Modificat după J. Jalife et al.: Basic Cardiac Electrophysiology for the Clinician, Blackwell Publishing, 1999.)*

150.000 implantate în Europa au fost folosite pentru tratamentul bolii de nod SA.

BOALA NODULUI SA

Structura și fiziologia nodului SA

Nodul SA este compus dintr-un grup de celule mici fusiforme localizate în șanțul terminal de pe suprafața epicardică a inimii, la joncțiunea dintre atriul drept și vena cavă superioară; aceste celule sunt dispuse în jurul arterei nodului SA. Nodul SA este eterogen din punct de vedere structural, însă celulele nodale reprezentative din centru au mai puține miofibrile decât miocardul de lucru din jur, nu prezintă discuri intercalate vizibile la microscopie optică, au reticul sarcoplasmic slab dezvoltat și nu conțin tubuli T. Celulele din regiunile periferice ale nodului SA sunt tranziționale atât structural, cât și funcțional. Artera nodului SA pornește din artera coronară dreaptă în 55-60% din cazuri și din artera circumflexă stângă în 40-45% din cazuri. Nodul SA are inervație bogată asigurată de nervii și ganglionii simpatici și parasimpatici.

Propagarea neregulată și lentă a impulsurilor de la nodul SA poate fi explicată de electrofiziologia celulelor nodale și de structura nodului SA însuși. Comparativ cu potențialele de acțiune înregistrate în celulele musculare cardiace, potențialele de acțiune ale celulelor nodale SA sunt caracterizate printr-o valoare minimă puțin amplă (doar între -40 și -60 mV), inversare lentă a potențialului în cursul fazei 0 și depolarizare diastolică relativ rapidă în cursul fazei 4. Numărul relativ mic de canale care transportă influxul rectificator de potasiu (I_{K1}) explică depolarizarea parțială; panta mică a fazei 0 este consecința absenței curentului rapid de sodiu (I_{Na}) și are ca substrat curentul de calciu de tip L ($I_{Ca\text{-}L}$); iar depolarizarea din cursul fazei 4 este rezultatul activității combinate a mai multor curenți ionici. Curenții de calciu de tip L și de tip T ($I_{Ca\text{-}T}$), curentul stimulator (numit și curent „amuzant" [en. funny], sau I_f) – format prin tetramerizarea unor canale cuplate cu nucleotide ciclice și activate de hiperpolarizare – și curenții generați de schimbătorul sodiu-calciu generează împreună un curent care este antagonizat de curentul de potasiu rectificator întârziat (I_{Kr}) și de curentul de potasiu produs prin canalele cu poartă reglată de acetilcolină (I_{KACh}). Curenții $I_{Ca\text{-}L}$, $I_{Ca\text{-}T}$ și I_f sunt modulați prin stimulare β-adrenergică, iar curentul I_{KACh} este modular prin stimulare vagală, fapt care explică sensibilitatea deosebită a depolarizării diastolice la activitatea sistemului nervos autonom. Conducerea lentă prin nodul SA este explicată de absența curentului I_{Na} și de cuplarea electrică slabă între celulele nodale (consecință a cantității relativ înalte de țesut interstițial și a numărului mic de joncțiuni de comunicare). Cuplarea slabă permite menținerea unor proprietăți electrofiziologice gradate în interiorul nodului, activitatea electrică a celulelor tranziționale de la periferie fiind oprită de cuplarea electrotonică cu miocardul atrial.

Etiologia bolii nodului SA

Disfuncția nodului SA poate fi intrinsecă sau extrinsecă. Diferențierea este importantă, deoarece disfuncția extrinsecă

TABELUL 15-1

ETIOLOGIILE DISFUNCȚIEI DE NOD SA

EXTRINSECI	INTRINSECI
Autonome Hipersensibilitate a sinusului carotidian Stimulare vasovagală (cardioinhibitorie) Medicamente Beta-blocante Blocante ale canalelor de calciu Digoxină Antiaritmice (clasele I și III) Adenozină Clonidină (și alte simpatolitice) Carbonat de litiu Cimetidină Amitriptilină Fenotiazine Narcotice (metadonă) Pentamidină Hipotiroidie Apnee de somn Hipoxie Aspirație endotraheală (manevre vagale) Hipotermie Creșterea presiunii intracraniene	Sindromul de sinus bolnav (SSS) Boală coronariană (IM cronic și acut) Inflamatoare Pericardită Miocardită (inclusiv virală) Afectare reumatică a cordului Boli vasculare de colagen Boală Lyme Amiloidoză de senilitate Afecțiuni cardiace congenitale TVM/Reparare prin procedura Mustard și Fontan Iatrogene Radioterapie Chirurgie Traumatisme toracice Familiale AD SSS, OMIM #163800 (15q24-25) AR SSS, OMIM #608567 (3p21) Boală de nod SA cu miopie, OMIM 182190 Sindrom Kearns-Sayre, OMIM #530000 Distrofie miotonică Tip 1, OMIM #160900 (19q13.2-13.3) Tip 2, OMIM #602668 (3q13.3-q24) Ataxie Friedreich, OMIM #229300 (9q13, 9p23-p11)

Notă: IM, infarct miocardic; TVM, transpoziție de vase mari; AD, autozomal dominant; AR, autozomal recesiv; OMIM, Online Mendelian Inheritance in Man (bază de date).

este adeseori reversibilă și în general ar trebui corectată înainte de a lua în considerare montarea unui stimulator (**Tabelul 15-1**). Cele mai frecvente cauze de disfuncție extrinsecă a nodului SA sunt medicamentele și influențele sistemului nervos autonom care blochează automatismul și/sau compromit conducerea. Alte cauze extrinseci sunt hipotiroidia, apneea de somn și boli cu probabilitate înaltă de a afecta pacienți în stare critică – hipotermie, hipoxie, creșterea presiunii intracraniene (răspuns Cushing) și aspirație endotraheală (care activează nervul vag).

Disfuncția intrinsecă a nodului sinusal este degenerativă și adeseori caracterizată din punct de vedere patologic prin înlocuirea nodului SA sau a conexiunilor sale atriale cu țesut fibros. Boala coronariană acută sau cronică poate fi asociată cu disfuncție de nod SA, cu toate că în contextul unui infarct miocardic acut (IM; de obicei inferior) anomaliile sunt tranzitorii. Funcționarea nodului SA poate fi modificată de procese inflamatorii, care în final cauzează fibroză locală. Pericardita, miocardita și afectarea reumatică a cordului au fost asociate cu boală de nod SA care produce bradicardie sinusală, stop sinusal și bloc de ieșire. Cardita cauzată de lupus eritematos sistemic (LES), artrită reumatoidă (AR) și boli mixte de țesut conjunctiv [MCTD (*mixed connective tissue diseases*)] poate de asemenea evolua cu afectarea structurală și funcțională a nodului SA. Amiloidoza de senilitate este o boală infiltrativă care afectează în general pacienții aflați în a noua decadă de viață; depunerea amiloidului în miocardul atrial poate perturba funcționarea nodului SA. Uneori, nodul SA este afectat iatrogen în urma corectării chirurgicale a unei boli cardiace congenitale, în special după repararea paliativă a transpoziției corectate de vase mari folosind procedura Mustard.

Au fost descrise forme ereditare rare de boală a nodului sinusal, iar multe dintre acestea au fost caracterizate genetic. Disfuncția de nod sinusal transmisă autozomal dominant împreună cu tahicardia supraventriculară [varianta tahicardie-bradicardie a sindromului de sinus bolnav (SSS, *sick-sinus syndrome*)] a fost asociată cu mutații ale genei *HCN4* aflată pe cromozomul 15, care codifică o subunitate a canalului prin care circulă curentul stimulator (I_f). O formă autozomal recesivă de SSS, având ca particularitate inexcitabilitatea atrială și absența electrocardiografică a undelor P, este cauzată de mutații ale genei *SCN5A* de pe cromozomul 3, care codifică un canal de sodiu. SSS asociat cu miopie a fost descris, însă nu este caracterizat genetic. Există numeroase boli neuromusculare care afectează cu predilecție sistemul de conducere și nodul SA, cum ar fi sindromul Kearns-Sayre (oftalmoplegie, degenerare pigmentară a retinei și cardiomiopatie) și distrofia miotonică.

Atât la tineri, cât și la vârstnici, SSS se asociază cu creșterea nivelului de țesut fibros în nodul SA. Debutul clinic al SSS poate fi grăbit de boli coexistente, cum ar fi boală coronariană, diabet zaharat, hipertensiune arterială, boli valvulare și cardiomiopatii.

Caracteristici clinice ale bolii nodului SA

Disfuncția nodului sinusal poate fi complet asimptomatică și evidentă doar pe traseele ECG sub formă de bradicardie sinusală, oprire sinusală, bloc de ieșire sau tahicardie supraventriculară (de obicei fibrilație atrială) alternând cu bradicardie. Simptomele asociate cu disfuncția de nod sinusal – în special cu sindromul tahicardie-bradicardie – pot fi induse atât de bradicardie, cât și de tahicardie. De exemplu, tahicardia poate cauza palpitații, angină pectorală și insuficiență cardiacă; iar bradicardia produce hipotensiune cu sincopă, presincopă, oboseală și stare de slăbiciune. La pacienții cu SSS, blocarea nodului SA prin suprastimulare poate conduce la pauze prelungite și sincopă după terminarea tahicardiei. La mulți pacienți, simptomele asociate cu disfuncția nodului SA sunt consecința unei boli cardiovasculare concomitente. O minoritate semnificativă din persoanele cu SSS dezvoltă semne și simptome de insuficiență cardiacă secundară frecvențelor cardiace prea mici sau prea mari.

Între o treime și o jumătate din pacienții cu disfuncție de nod SA dezvoltă tahicardie supraventriculară (de obicei fibrilație atrială sau flutter atrial). Incidența fibrilației atriale cronice la persoanele cu disfuncție a nodului SA este mai mare la pacienții vârstnici, cu hipertensiune arterială, diabet zaharat, dilatație ventriculară stângă, disfuncție valvulară cardiacă sau stimulator ventricular. În mod remarcabil, unii pacienți simptomatici prezintă ameliorarea simptomatologiei după apariția fibrilației atriale, probabil datorită creșterii frecvenței cardiace medii. La fel ca pacienții cu fibrilație atrială, pacienții cu varianta tahicardie-bradicardie a SSS au risc crescut de episoade tromboembolice, iar cei *cu riscul cel mai mare* – cum ar fi pacienți ≥ 65 ani și pacienți cu antecedente de accident vascular cerebral, valvulopatii cardiace, disfuncție ventriculară stângă sau hipertrofie atrială – ar trebui tratați cu anticoagulante. Până la un sfert din pacienții cu boală de nod SA au concomitent boală de conducere AV; cu toate acestea, doar o minoritate necesită tratament specific pentru bloc AV cu grad înalt.

Istoria naturală a disfuncției de nod SA se caracterizează prin intensitate variabilă a simptomelor, chiar și la pacienții care se prezintă cu sincopă. Simptomele asociate cu disfuncția de nod SA pot fi semnificative, însă mortalitatea generală de obicei nu este compromisă în absența altor comorbidități semnificative. De aceste particularități ale istoriei naturale trebuie ținut cont când se încearcă stabilirea unei strategii terapeutice pentru astfel de pacienți.

Aspectul electrocardiografic al bolii nodului SA

Manifestările electrocardiografice ale disfuncției nodului SA includ bradicardie sinusală, pauze sinusale, oprire sinusală, bloc sinusal de ieșire, tahicardie (în SSS) și incompetență cronotropă. Adeseori este dificil de diferențiat între bradicardia sinusală patologică și cea fiziologică. Prin definiție, bradicardia este un ritm generat de nodul SA, cu frecvență < 60 de bătăi/minut; bradicardia sinusală este foarte frecventă și de obicei benignă. Frecvențele cardiace < 60 de bătăi/minut sunt foarte des întâlnite la persoane tinere sănătoase și la indivizi cu condiție fizică bună. O frecvență sinusală < 40 de bătăi/minut în stare de veghe, în absența condiționării fizice, este în general considerată anormală. Pauzele sinusale și oprirea sinusală sunt consecința incapacității nodului SA de a genera impulsuri; pe ECG apare o pauză în care undele P sunt absente (**Fig. 15-3**). Pauzele sinusale cu durata până la trei secunde sunt frecvente la atleți în stare de veghe, iar pauze cu această durată sau mai lungi se observă la persoane vârstnice asimptomatice. Incapacitatea intermitentă de conducere a impulsurilor produse de nodul SA cauzează bloc de ieșire. Severitatea blocului sinusal de ieșire variază la fel ca cea a blocului AV (vezi mai jos). Prelungirea conducerii de la nodul sinusal nu se observă pe ECG; blocul SA de gradul doi se manifestă prin conducere intermitentă a impulsurilor de la nodul SA și prin ritm atrial cu neregularitate constantă (regulată).

Blocul SA de grad 2 apare pe ECG sub forma absenței intermitente a undelor P. Blocul SA de grad 2 tip I se caracterizează prin prelungirea progresivă a timpului de conducere prin nodul SA și pe ECG se manifestă sub forma scurtării progresive a intervalului P-P, urmată de o pauză (**Fig. 15-4**). În blocul SA de grad 2 tip II, intervalul P-P nu se modifică înaintea apariției pauzei. Blocul SA de

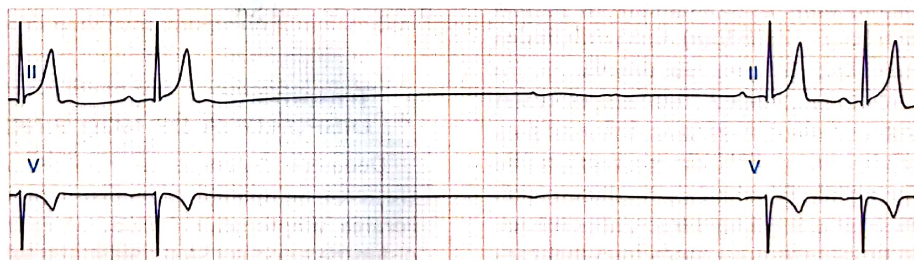


FIGURA 15-3
Încetinire sinusală și pauze observate pe ECG. Traseele ECG au fost înregistrate în cursul somnului la un pacient tânăr fără afectare cardiacă. Frecvența cardiacă înainte de pauză este scăzută, iar intervalul PR apare prelungit în mod constant datorită tonusului vagal crescut. Undele P au morfologie care indică ritm sinusal. Înregistrarea s-a efectuat cu un sistem de telemetrie având doi electrozi – traseul notat II corespunde derivației frontale II, iar traseul notat V este înregistrat cu electrodul MCL 1 și corespunde derivației V1 de pe înregistrarea ECG standard cu 12 derivații.

curenților depolarizanți I_f, $I_{Ca\text{-}L}$, $I_{Ca\text{-}T}$ și I_{NCX}, împreună cu cea a curenților repolarizanți I_{Kr} și I_{KACh}. Cuplarea electrică între celulele nodului AV este slabă din cauza numărului relativ mic de joncțiuni de comunicare (în special expresie scăzută a conexinei-40) și a volumului extracelular mare.

Fasciculul His și ramurile sale sunt izolate de miocardul ventricular. La nivelul acestor țesuturi conducerea intracardiacă are viteza cea mai mare. Potențialul de acțiune se caracterizează prin depolarizare foarte rapidă (faza 0), platou prelungit (faza 2) și automatism moderat (depolarizarea din cursul fazei 2). Joncțiunile de comunicare – compuse predominant din conexină-40, sunt abundente – însă fasciculele sunt slab conectate transversal cu miocardul ventricular.

Etiologia bolii de conducere AV

Blocarea conducerii de la atrii la ventricule poate apărea din numeroase motive și în multe situații clinice, iar blocul de conducere AV poate fi clasificat în mai multe moduri. Etiologiile pot fi funcționale sau structurale, existând o analogie parțială cu cauzele extrinseci și intrinseci ale disfuncției de nod SA. Blocul poate fi clasificat în funcție de severitate (de la gradul 1 până la gradul 3 – sau bloc AV complet) sau în funcție de localizarea blocajului în cadrul sistemului de conducere AV. **Tabelul 15-2** prezintă etiologiile blocului de conducere AV – cele care sunt funcționale (autonome, metabolice/endocrine sau farmacologice) sunt în general reversibile. Majoritatea celorlalte etiologii produc modificări structurale (de obicei fibroză) la nivelul segmentelor axei de conducere AV; aceste modificări sunt de obicei permanente. Tonusul vagal crescut în timpul somnului sau la persoane cu condiție fizică bună poate fi asociat cu toate gradele de bloc AV. Hipersensibilitatea sinusului carotidian, sincopa vasovagală și sincopa de tuse sau micțiune pot fi asociate cu scăderea ratei de descărcare a nodului SA și cu bloc de conducere AV. Tulburările metabolice și endocrine tranzitorii, precum și numeroși agenți farmacologici, pot de asemenea cauza bloc de conducere AV reversibil.

Mai multe boli infecțioase afectează cu predilecție sistemul de conducere. Boala Lyme afectează cordul în până la 50% din cazuri; 10% din pacienții cu cardită Lyme dezvoltă bloc de conducere AV, care este în general reversibil, însă poate necesita stimulare tranzitorie. Boala Chagas, comună în America Latină, precum și sifilisul, pot produce tulburări de conducere AV mai persistente. Unele boli autoimune sau infiltrative pot cauza bloc de conducere AV (de exemplu, LES, AR, MCTD, sclerodermie, amiloidoză [primară și secundară], sarcoidoză și hemocromatoză); unele tumori maligne rare pot de asemenea afecta conducerea AV.

Fibroza progresivă idiopatică a sistemului de conducere este una dintre cele mai frecvente cauze degenerative de bloc AV. Îmbătrânirea este asociată cu modificări degenerative ale septului ventricular, ale corpului fibros central și ale inelelor valvulare aortic și mitral și a fost descrisă ca „scleroză a scheletului cardiac stâng". Procesul debutează în mod tipic în a patra decadă de viață și pare a fi accelerat de ateroscleroză, hipertensiune arterială cu arterioscleroză și

TABELUL 15-2

ETIOLOGII ALE BLOCULUI ATRIOVENTRICULAR

Autonome	
Hipersensibilitate de sinus carotidian	Vasovagal
Metabolice/endocrine	
Hiperkaliemie	Hipotiroidie
Hipermagneziemie	Insuficiență suprarenaliană
Farmacologice	
Beta-blocante	Adenozină
Blocante ale canalelor de calciu	Antiaritmice (clasele I și III)
Digitală	Litiu
Infecțioase	
Endocardită	Tuberculoză
Boală Lyme	Difterie
Boală Chagas	Toxoplasmoză
Sifilis	
Ereditare/congenitale	
Boală cardiacă congenitală	MD fascioscapulohumerală, OMIM #158900 (4q35)
LES matern	
Sindrom Kearns-Sayre. OMIM #530000	MD Emery-Dreifuss, OMIM #310300 (Xq28)
Distrofie miotonică	Bloc atrioventricular progresiv familial, OMIM #113900 (19q13.2-q13.3, 3p21)
Tip 1, OMIM #160900 (19q13.2-13-3)	
Tip 2, OMIM #602668 (3q13.3-q24)	
Inflamatorii	
LES	MTCD
Artrită reumatoidă	Sclerodermie
Infiltrative	Hemocromatoză
Amiloidoză	
Sarcoidoză	
Neoplazice/traumatice	
Limfom	Radiație
Mezoteliom	Ablație prin cateterizare
Melanom	
Degenerative	
Boală Lev	Boală Lenègre
Boală coronariană	
IM acut	

Notă: LES, lupus eritematos sistemic; OMIM, Online Mendelian Inheritance in Man (bază de date); MTCD, boală mixtă de țesut conjunctiv (*mixed connective tissue disease*); IM, infarct miocardic.

diabet zaharat. În familii cu mutații ale genelor care codifică canalul de sodiu (SCN5A) au fost identificate forme accelerate de bloc AV ereditar, iar un al doilea locus a fost identificat pe cromozomul 19.

Blocul AV a fost asociat cu boli neuromusculare ereditare, inclusiv cu distrofie miotonică, miopatie mitocondrială Kearns-Sayre și numeroase distrofii musculare monogenice. Blocul AV congenital poate apărea în cadrul unor anomalii cardiace congenitale complexe (Cap. 19) precum transpoziție de vase mari, defect septal atrial de tip ostium primum (DSA), defecte septale ventriculare (DSV), defecte endocardice și anumite defecte monoventriculare

Blocul AV congenital la un pacient cu cord normal din punct de vedere structural a fost observat la copii născuți de mame cu LES. Bloc AV iatrogen poate apărea în cursul intervențiilor chirurgicale la nivelul valvelor mitrală sau aortică, rareori la pacienți iradiați la nivel toracic, precum și la pacienți în cazul cărora s-a realizat ablație prin cateterizare. Blocul AV reprezintă o complicație rară a operațiilor de reparare a DSV sau DSA, însă apare relativ frecvent după repararea prin metodele Fontan sau Mustard a transpoziției de vase mari.

BCI poate produce bloc AV tranzitoriu sau persistent. În prezența unui spasm coronarian, ischemia apărută – mai ales în teritoriul de distribuție al arterei coronare drepte – poate cauza bloc AV tranzitoriu. La 10-25% din pacienții cu IM acut apare bloc AV tranzitoriu; de cele mai multe ori este vorba de un bloc de grad 1 sau 2, însă uneori apare inclusiv bloc AV complet (grad 3). Blocul AV de grad 2 sau mai mare apare mai frecvent după infarct inferior și mai rar după infarct anterior; însă în caz de IM inferior blocul este localizat de obicei în nodul AV, iar ritmurile de scăpare sunt mai stabile și cu complexe mai înguste. Prin contrast, IM anterior se asociază cu bloc în porțiunea distală a complexului nodal AV, fasciculul His, sau la nivelul ramurilor și se caracterizează prin ritmuri de scăpare complexe și instabile, având totodată prognostic mai rezervat și mortalitate mai înaltă.

Aspecte electrocardiografice și electrofiziologice al blocului de conducere AV

Blocul AV este diagnosticat de obicei electrocardiografic; această metodă permite totodată evaluarea severității tulburării de conducere și permite medicului să estimeze localizarea blocului. Blocul de conducere AV se manifestă în formele cele mai ușoare prin conducere lentă și în formele severe prin blocarea (intermitentă sau persistentă) a conducerii. Blocul AV de grad 1 (interval PR > 200 ms) înseamnă încetinirea conducerii prin joncțiunea AV (**Fig. 15-5**). Întârzierea se produce de obicei la nivelul nodului AV, însă uneori are loc la nivelul atriilor, al fasciculului His sau al sistemului His-Purkinje; complexele QRS largi indică localizarea distală a anomaliei de conducere, iar complexele QRS înguste apar când obstacolul este situat în nodul AV propriu-zis sau – mai rar – în fasciculul His. Blocul AV de grad 2 se caracterizează prin blocarea intermitentă a conducerii impulsurilor de la atrii la ventricule. Blocul AV de grad 2 este subclasificat în tipul Mobitz I (sau bloc Wenckebach) și tipul Mobitz II. Blocarea periodică a conducerii în blocul de tip Mobitz I este caracterizată de alungirea progresivă a intervalului PR, scurtarea intervalului RR și apariția unei pauze mai mici decât dublul duratei intervalului RR precedent. Complexul înregistrat după pauză are interval PR mai scurt decât complexul PR dinaintea pauzei (**Fig. 15-6**).

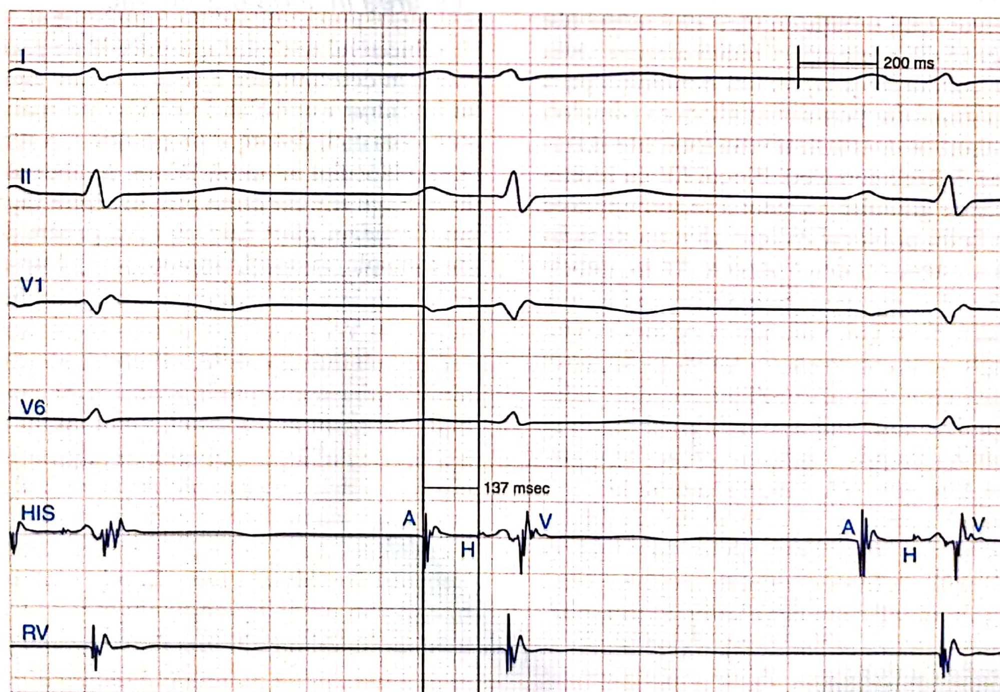


FIGURA 15-5
Bloc AV de grad 1, cu încetinirea conducerii prin nodul AV – după cum este indicat de prelungirea intervalului AH (intervalul dintre activarea atrială și activarea fasciculului His) pe electrogramă (în acest caz 137 ms). Intervalul dintre activarea fasciculului His și începutul activării ventriculare (HV) este normal. Valoarea normală a intervalului HV arată faptul că distal de nodul AV conducerea se realizează normal. I și V1 sunt derivații ECG de suprafață. HIS indică înregistrarea electrogramei endocavitare în dreptul fasciculului His. A, H și V desemnează electrogramele atrială, a fasciculului His și respectiv ventriculară dreaptă.

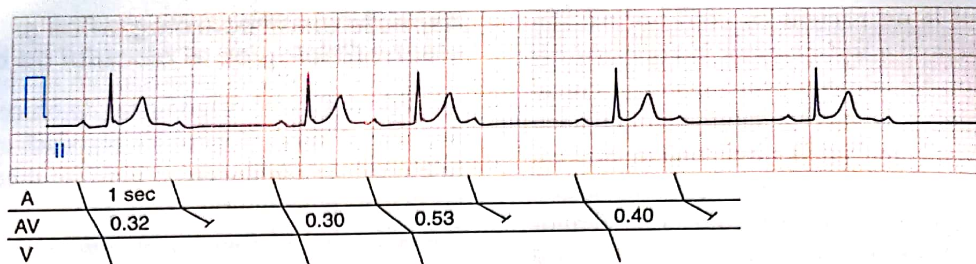


FIGURA 15-6

Bloc AV de grad 2 tip Mobitz I. Intervalul PR se prelungește progresiv înainte de pauză, așa după cum este ilustrat prin diagrama în scară. Aspectul traseului ECG este consecința încetinirii conducerii prin nodul AV.

Acest pattern ECG apare cel mai frecvent din cauza conducerii decrementare a impulsurilor electrice prin nodul AV.

Este important a se diferenția între blocul AV de grad II tip I și tip II, deoarece acesta din urmă are prognostic mai rezervat. Blocul AV de grad 2 tip II se caracterizează prin blocarea intermitentă a conducerii impulsului, fără modificări ale intervalelor PR și RR precedente. Când blocul AV are conducere 2:1, este dificil a se face diferența între blocul de tip I și blocul de tip II. Blocul AV de grad 2 tip II este localizat de obicei în porțiunea distală a sistemului de conducere (dincolo de fasciculul His), se asociază adeseori cu întârzieri de conducere intraventriculară (de exemplu, bloc de ramură) și are probabilitate mai mare de a produce grade înalte de bloc AV comparativ cu blocul AV grad 2 tip I. Blocul AV de grad 2 (în special cel de tip II) se poate asocia cu unde P neconduse, situație în care este numit *bloc AV paroxistic* (**Fig. 15-7**); acest aspect indică afectare severă a sistemului de conducere și reprezintă o indicație pentru montarea unui stimulator permanent. Blocarea completă a conducerii impulsurilor de la atrii la ventricule este numită bloc AV de grad 3 (bloc complet). Blocul AV cu severitate intermediară între gradul 2 și gradul 3 se numește bloc AV cu grad înalt; la fel ca blocul AV complet, acesta indică afectare severă a sistemului de conducere AV. În ambele cazuri, blocul este localizat de cele mai multe ori distal de nodul AV, iar nivelul obstacolului poate fi estimat pe baza duratei complexului QRS. În absența unui bloc de ramură preexistent, prezența unui ritm de scăpare cu complexe QRS largi (**Fig. 15-8*B***) implică existența unui bloc la nivelul porțiunii distale a fasciculului His sau al ramurilor; prin contrast, complexele QRS înguste indică un obstacol situat în nodul AV sau în porțiunea proximală a fasciculului His și arată prezența unui ritm de scăpare cu originea în joncțiunea AV (**Fig. 15-8*A***). Ritmurile de scăpare cu complexe QRS înguste sunt de obicei mai rapide și mai stabile decât ritmurile de scăpare cu complexe QRS largi și au originea mai proximal în cadrul sistemului de conducere AV.

Testarea în scop diagnostic

Obiectivul testării diagnostice la un pacient cu bloc AV constă în determinarea nivelului la care este situat obstacolul în cadrul sistemului de conducere, mai ales la pacienții asimptomatici, deoarece prognosticul și terapia depind de poziția blocului în nodul AV sau distal de acesta. Informații diagnostice se pot obține prin manevre vagale, masaj de sinus carotidian, efort fizic sau administrare de medicamente (de exemplu, atropină, izoproterenol). Datorită diferențelor

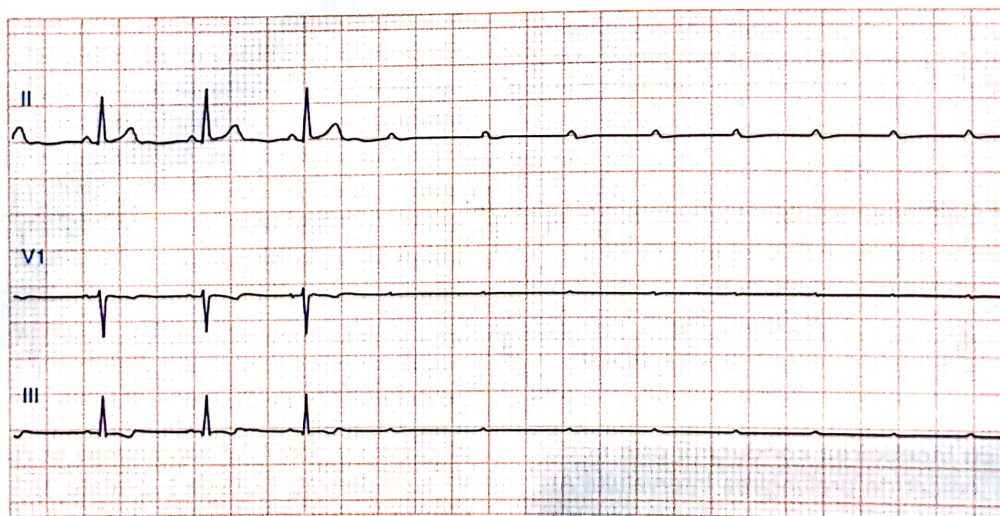


FIGURA 15-7

Bloc AV paroxistic. Mai multe unde P care nu sunt conduse după o perioadă de bradicardie sinusală cu interval PR normal. Acest aspect indică afectare severă a sistemului de conducere și impune montarea unui stimulator cardiac permanent.

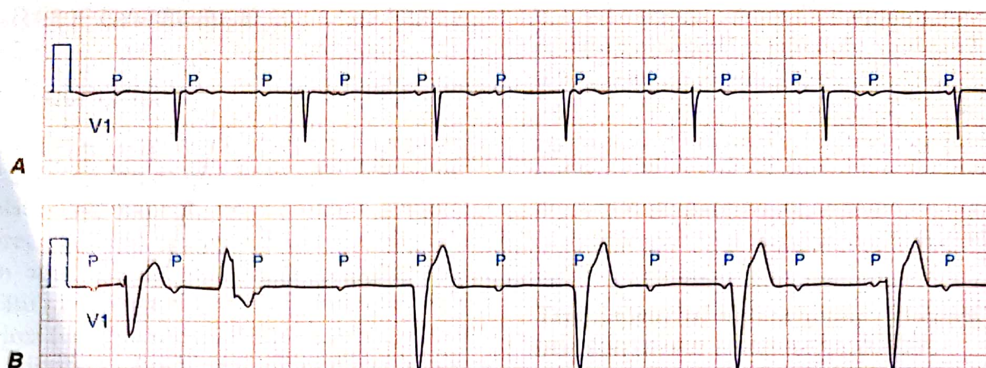


FIGURA 15-8

Bloc AV cu grad înalt. ***A*****.** Multiple unde P neconduse și ritm de scăpare regulat cu complexe QRS înguste, cel mai probabil având originea în joncțiunea AV. ***B*****.** Ritm de scăpare cu complexe QRS largi și o PVC unică. În ambele cazuri, nu se identifică un raport temporal constant între undele P și complexele QRS.

de inervație a nodului AV și a sistemului de conducere infranodal, stimularea vagală și masajul sinusului carotidian încetinesc conducerea prin nodul AV, dar nu influențează semnificativ conducerea prin țesutul infranodal sau pot chiar îmbunătăți conducerea din cauza ratei reduse de activare a țesuturilor distale. În mod invers, atropina, izoproterenolul și efortul fizic îmbunătățesc conducerea prin nodul AV și diminuează conducerea infranodală. La pacienții cu bloc AV complet congenital și complexe QRS înguste, efortul determină în mod tipic creșterea frecvenței cardiace; prin contrast, la persoanele cu bloc AV complet dobândit – mai ales cu complexe QRS largi – efortul nu mărește frecvența cardiacă.

Investigații diagnostice adiționale (de exemplu, testare electrofiziologică) pot fi indicate la pacienții cu sincopă și suspiciune de bloc AV de grad înalt. Acest aspect este relevant mai ales dacă evaluarea neinvazivă nu descoperă o cauză a sincopei sau dacă pacientul are o boală cardiacă structurală și simptomele sunt cauzate de tahiaritmii ventriculare. Testarea electrofiziologică oferă informații mai precise cu privire la localizarea blocului de conducere AV și permite realizarea de studii de conducere AV în condiții de stres farmacologic și efort. Înregistrarea electrogramei fasciculului His cu ajutorul unui cateter poziționat la marginea superioară a inelului valvular tricuspidian oferă informații despre conducerea la toate nivelurile axei de conducere AV. Pe o electrogramă înregistrată corect a fasciculului His se poate analiza activitatea atrială locală, activitatea fasciculului His și activarea ventriculară locală; când se realizează concomitent și monitorizare ECG de suprafață, pot fi măsurați inclusiv timpii de conducere intraatrială, nodală AV și infranodală (Fig. 15-5).

Intervalul PA – durata dintre începutul celei mai precoce unde P pe ECG-ul de suprafață și începutul undei atriale pe electrograma fasciculului His – reprezintă un indicator al timpului de conducere intraatrială și ar trebui să fie ≤ 50 ms. Intervalul dintre cea mai precoce undă atrială și momentul activării fasciculului His (*intervalul AH*) reprezintă conducerea prin nodul AV și în mod normal are < 130 ms. În mod similar, intervalul dintre activarea fasciculului His și începutul complexului QRS cel mai precoce pe ECG-ul de suprafață (*intervalul HV*) reprezintă timpul de conducere prin sistemul His-Purkinje și în mod normal are valoare ≤ 55 ms. Stresul cardiac indus prin stimulare rapidă poate demasca anomalii ale conducerii AV. Apariția unui bloc AV de grad 2 tip Mobitz I la frecvențe rapide de stimulare reprezintă un răspuns normal; însă este anormal când acest bloc apare la cicluri atriale cu durată > 500 ms (< 120 bătăi/minut) în absența tonusului vagal crescut. În mod tipic, blocul AV de grad 2 tip I se asociază cu prelungirea intervalului AH, ceea ce indică încetinirea conducerii și prezența unui bloc în nodul AV. Prezența unui bloc distal de nod – cu prelungirea intervalului HV sau a electrogramei fasciculului His fără activare ventriculară (**Fig. 15-9**) – este anormală, cu excepția situațiilor în care apare în urma unor frecvențe crescute de stimulare sau din cauza unor intervale scurte de cuplare în caz de stimulare suplimentară.

Blocul AV de grad 1 este în mod clasic intranodal și se asociază cu prelungirea intervalului AH. Adeseori, intervalul AH este prelungit din cauza medicamentelor (beta-blocante, blocante ale canalelor de calciu, digitală) sau a tonusului vagal crescut. Pentru a contracara tonusul vagal crescut se poate folosi atropină; însă dacă prelungirea intervalului AH și blocul AV la cicluri de stimulare lungi persistă, diagnosticul de boală nodală AV intrinsecă este foarte probabil. Blocul AV de grad 2 tip Mobitz I este de obicei intranodal, iar blocul de grad 2 tip II este infranodal, obstacolul fiind localizat adeseori la nivelul sistemului His-Purkinje. Adeseori, stabilirea tipului de bloc AV de grad 2 este dificilă în caz de conducere 2:1; însă activarea fasciculului His după fiecare activare atrială indică faptul că blocul este situat în porțiunea distală a sistemului de conducere.

Identificarea în timpul studiului electrofiziologic a unui bloc de conducere la nivelul sistemului His-Purkinje este asociată cu creșterea riscului de progresie către grade mai înalte de bloc și în general reprezintă o indicație pentru montarea unui stimulator cardiac. În contextul unui bloc de ramură, durata intervalului HV poate indica starea ramurii



FIGURA 15-9

Bloc AV cu grad înalt situat distal de fasciculul His. Intervalul AH este normal și nu variază înainte de apariția blocului. Aspectul electrogramelor atrială și a fasciculului His indică prezența unui bloc localizat distal de joncțiunea AV. I, II, III și V1 sunt derivații ECG de suprafață. HISp, HISd, RVA reprezintă înregistrările electrice la nivelul porțiunii proximale a fasciculului His, a porțiunii distale a fasciculului His și respectiv a apexului ventricular drept. A, H și V reprezintă activitatea electrică atrială, a fasciculului His și respectiv ventriculară, înregistrată pe electrograma fasciculului His.

neblocate și riscul de progresie către un grad mai avansat de bloc AV. Prelungirea intervalului HV la pacienții cu bloc de ramură asimptomatic se asociază cu creșterea riscului de apariție a unui bloc AV cu grad mai înalt. Riscul crește odată cu prelungirea intervalului HV, astfel încât la pacienți la care durata intervalului HV este > 100 ms incidența anuală a blocului AV complet se apropie de 10%, ceea ce reprezintă o indicație pentru montarea unui stimulator cardiac. În cazul pacienților cu bloc AV complet (inclusiv intermitent), testarea fiziologică are importanță minimă și implantarea unui stimulator cardiac este indicată aproape întotdeauna.

Rx Tratament: BLOCUL DE CONDUCERE ATRIOVENTRICULARĂ

Stimularea cardiacă artificială – temporară sau permanentă – reprezintă cel mai bun tratament pentru pacienții cu bloc de conducere AV simptomatic. Însă excluderea cauzelor reversibile de bloc AV și necesitatea instituirii suportului temporar pentru menținerea frecvenței cardiace la valori normale (în funcție de starea hemodinamică a pacientului) reprezintă elemente esențiale care trebuie avute în vedere la fiecare pacient. Corectarea tulburărilor electrolitice și a ischemiei, contracararea tonusului vagal crescut și oprirea administrării de medicamente care blochează activitatea nodului AV sunt măsuri care pot crește frecvența cardiacă. Tratamentul cu atropină sau izoproterenol poate fi util dacă blocul este localizat în nodul AV. Deoarece majoritatea tratamentelor farmacologice au un timp de latență până la instalarea efectului, în unele situații poate fi necesară stimularea cardiacă temporară. Cea mai rapidă tehnică este stimularea transcutanată, în cazul căreia electrozii stimulatori se poziționează în dreptul apexului cardiac (catodul) și posterior între coloana vertebrală și scapulă sau deasupra mamelonului drept (anodul). Stimularea transcutanată în situații acute este foarte eficace, însă durata ei este limitată de disconfortul pacientului și de incapacitatea de a controla activitatea ventriculară pe termen lung din cauza modificării impedanței electrozilor. Dacă este necesar, electrozi temporari pentru stimulare pot fi introduși prin venele jugulară sau subclavie și avansați până în ventriculul drept, ceea ce permite realizarea unei stimulări temporare stabile timp de mai multe zile. În majoritatea cazurilor, în absența unei corectări rapide, prezența unui bloc de conducere localizat distal de nodul AV necesită montarea unui stimulator permanent.

STIMULATOARELE CARDIACE PERMANENTE

Nomenclatură și complicații

Principala intervenție terapeutică pentru pacienții cu disfuncție de nod SA sau bloc de conducere AV este montarea unui stimulator permanent. Numeroasele progrese tehnologice înregistrate de la prima folosire a stimulării permanente în anii 1950 au condus la miniaturizare, creșterea longevității generatoarelor de puls, îmbunătățirea derivațiilor și mărirea funcționalității. Pentru a înțelege mai bine terapia prin stimulare a bradicardiilor, este importantă cunoașterea noțiunilor fundamentale despre stimulare. Modurile de stimulare și de funcționare a stimulatoarelor sunt indicate folosind un cod de cinci litere. Prima literă arată cavitatea în care se plasează electrodul stimulator (O, niciuna; A, atriu; V, ventricul; D, dual; S, simplu), a doua literă desemnează cavitatea la nivelul căreia se monitorizează activitatea electrică a cordului (O, niciuna; A, atriu; V, ventricul; D, dual; S, simplu), a treia literă indică răspunsul la un eveniment decelat în cursul monitorizării (O, niciunul; I, inhibiție; T, declanșare; D, inhibiție + declanșare), a patra literă se referă la capacitatea de a programa răspunsul în funcție de frecvența cardiacă (R, stimulator responsiv la frecvență), iar a cincea literă precizează dacă stimulatorul posedă funcții de combatere a tahicardiei (O, niciuna; P, stimulare anti-tahicardie; S, șoc; D, stimulare + șoc). Aproape toate stimulatoarele moderne sunt multiprogramabile și au capacitatea de a răspunde în funcție de frecvența cardiacă, deoarece posedă mai mulți senzori cu care măsoară activitatea sau mișcarea, ventilația curentă sau intervalul QT. Modurile de programare folosite cel mai frecvent pentru stimulatoarele simple și duale sunt VVIR și respectiv DDDR, dar stimulatoarele moderne pot fi programate în multiple moduri.

Deși stimulatoarele sunt foarte fiabile, există o serie de complicații legate de implantare și de partea electronică. La adulți, stimulatoarele permanente se implantează cel mai frecvent prin vena subclavie și vena cavă superioară. Complicațiile rare – dar posibile – ale implantării transvenoase sunt reprezentate de infecție, hematom, pneumotorax, perforație cardiacă, stimularea nervului frenic și deplasarea electrodului. Factorii care limitează tratamentul cronic prin stimulare sunt infecțiile, eroziunile, disfuncția electrozilor și anomaliile secundare programării incorecte sau interacțiunii stimulilor artificiali cu activitatea electrică nativă a cordului. Rotația generatorului de impulsuri în buzunarul subcutanat special creat (intenționată sau nu), denumită frecvent „sindromul trântorului" (*twiddler's syndrome*), poate conduce la răsucirea firelor în jurul generatorului, urmată de deconectarea acestora, cu incapacitate consecutivă de monitorizare a activității electrice cardiace și de a stimula cordul. Datorită dimensiunilor mici și greutății reduse a stimulatoarelor actuale, această complicație se produce rar.

O problemă frecventă este sindromul de pacemaker; acesta constă într-o constelație de semne și simptome asociate cu orice mod de stimulare care nu menține sau restaurează activitatea AV sincronă. Simptomele includ pulsații la nivel cervical, oboseală, palpitații, tuse, confuzie, dispnee de efort, amețeală și sincopă; acestea se pot asocia cu presiune venoasă jugulară crescută, unde A ample și semne de insuficiență cardiacă congestivă (edem, raluri și prezența zgomotului 3 cardiac). Adeseori, presiunea sangvină scade puternic în cursul stimulării ventriculare. Tratamentul sindromului de pacemaker constă în modificarea modului de stimulare pentru a restaura sincronismul AV.

Tratamentul disfuncției nodului SA prin implantarea unui stimulator

În boala nodului SA, stimularea este indicată pentru ameliorarea simptomelor cauzate de bradicardie. Ghidurile clinice consensuale publicate de AHA/ACC/HRS enumeră indicațiile pentru folosirea stimulatoarelor și le clasifică în funcție de calitatea dovezilor științifice disponibile. Indicațiile din clasa I sunt cele pentru care există dovezi sau consens de opinie conform cărora terapia este utilă și eficace. Pentru indicațiile din clasa II există dovezi conflictuale sau divergență de opinie cu privire la eficacitatea unei proceduri sau tratament; în clasa IIa dovezile disponibile sau opiniile favorizează tratamentul, iar în clasa IIb eficacitatea tratamentului și opiniile experților susțin mai puțin terapia. În cazul indicațiilor de clasa III, dovezile și opiniile disponibile indică faptul că terapia nu este eficace sau utilă, iar uneori poate avea chiar efect negativ.

Indicațiile de clasa I pentru stimulare la pacienții cu disfuncție de nod SA includ bradicardie simptomatică documentată, absența altor alternative la tratamentul farmacologic esențial pe termen lung care cauzează disfuncția de nod sinusal sau incompetență cronotropă simptomatică. Indicațiile de clasa IIa sunt cele prezentate mai sus (dacă disfuncția de nod sinusal este suspectată, însă nu documentată), precum și sincopa de etiologie necunoscută, apărută în contextul unor anomalii importante ale funcționării nodului SA. Indicația de stimulare de clasa IIb este valabilă pentru pacienții cu simptomatologie ușoară și frecvență cardiacă aflată frecvent < 40 bătăi/minut. Stimularea cardiacă nu este indicată la pacienții asimptomatici și nici la cei în cazul cărora bradicardia este cauzată de folosirea unor medicamente neesențiale (**Tabelul 15-3**).

Există oarecare controverse privitoare la modul de stimulare care ar trebui folosit la pacienții cu boală de nod SA. Au fost conduse numeroase studii clinice randomizate de tip orb are au evaluat stimularea simplă (monocamerală). Nu există niciun studiu clinic care să fi demonstrat la pacienții cu boală de nod SA scăderea mortalității când s-a folosit stimulare AV sincronă comparativ cu stimulare monocamerală. În unele dintre aceste studii, incidența fibrilației atriale și a evenimentelor tromboembolice a fost scăzută de stimularea AV sincronă. În studiile clinice de tip crossover la pacienții cu stimulatoare bicamerale, al căror obiectiv era comparația dintre stimulatoarele monocamerale și stimulatoarele bicamerale, a apărut frecvent necesitatea stimulării AV sincrone din cauza sindromului de pacemaker. Se pare că folosirea modurilor de stimulare care

TABELUL 15-3

PREZENTARE A RECOMANDĂRILOR PENTRU IMPLANTAREA UNUI STIMULATOR LA PACIENȚII CU DISFUNCȚIE DE NOD SA

Clasa I
1. Disfuncție de nod SA asociată cu bradicardie simptomatică sau pauze sinusale
2. Disfuncție de nod SA simptomatică apărută în urma tratamentului pe termen lung cu medicamente esențiale pentru care nu există alternative acceptabile
3. Incompetență cronotropă simptomatică

Clasa IIa
1. Disfuncție de nod SA asociată cu frecvențe cardiace < 40 bătăi/min, fără un raport clar și consecvent între bradicardie și simptomatologie
2. Disfuncție de nod SA asociată cu frecvențe cardiace < 40 bătăi/min, cauzată de un tratament esențial pentru care nu există alternative acceptabile, în situația în care nu există un raport clar între bradicardie și simptomatologie
3. Sincopă de etiologie necunoscută, dacă în urma unui studiu electrofiziologic sunt descoperite sau provocate anomalii majore ale funcționării nodului SA

Clasa IIb
1. Pacienți cu simptomatologie ușoară la care frecvența cardiacă în stare de veghe este < 40 bătăi/min

Clasa III
1. Disfuncție de nod SA la pacienții asimptomatici, inclusiv la cei cu frecvență cardiacă < 40 bătăi/min
2. Disfuncție de nod SA în care simptomele sugestive pentru bradicardie nu se asociază cu scăderea frecvenței cardiace
3. Disfuncție de nod sinusal cu bradicardie simptomatică produsă de un tratament farmacologic neesențial

Sursă: modificat după Gregoratos et al., 1997, și Gregoratos et al., 2002.

mențin sincronismul AV este asociată cu scăderea incidenței fibrilației atriale și îmbunătățirea calității vieții. Din cauza incidenței scăzute (dar finite) a bolii de conducere AV, la pacienții cu disfuncție de nod SA se implantează de obicei un stimulator bicameral.

Tratamentul hipersensibilității sinusului carotidian și a sincopei vasovagale prin implantarea unui stimulator

Hipersensibilitatea sinusului carotidian, dacă este însoțită de o componentă cardioinhibitorie semnificativă, răspunde bine la stimulare. În această situație stimularea este necesară doar intermitent și utilizarea unui stimulator monocameral este de cele mai multe ori suficientă. Mecanismul sincopei vasovagale este incomplet înțeles, dar pare a implica activarea mecanoreceptorilor cardiaci, cu activarea consecutivă a centrilor neurali care mediază activarea vagală și diminuarea tonusului nervos simpatic. La pacienții cu sincopă vasovagală refractară la tratament farmacologic au fost conduse mai multe studii clinice care au arătat că folosirea stimulării cardiace reduce semnificativ frecvența sincopelor și timpul până la recurență.

Stimulatoarele în boala de conducere AV

Nu s-au realizat studii clinice randomizate care să evalueze eficacitatea stimulării la pacienții cu bloc AV, deoarece nu există alternative terapeutice eficace pentru blocul AV, iar în absența tratamentului blocul AV de grad înalt poate fi fatal. Ghidurile consensuale referitoare la stimularea cardiacă în cazul pacienților adulți cu bloc AV dobândit oferă o imagine generală a situațiilor în care stimularea este indicată (Tabelul 15-4). Implantarea unui stimulator cardiac ar trebui efectuată la orice pacient cu bradicardie simptomatică și bloc AV de grad 2 sau 3 ireversibil, indiferent de etiologie

TABELUL 15-4

RECOMANDĂRI PENTRU IMPLANTAREA UNUI STIMULATOR CARDIAC LA PACIENȚII CU BLOC AV DOBÂNDIT

Clasa I
1. Bloc AV de grad 3 sau de grad înalt (indiferent de nivelul anatomic al obstacolului) asociat cu:
   a. Bradicardie simptomatică
   b. Tratament farmacologic esențial care cauzează bradicardie simptomatică
   c. Perioade de asistolă cu durata > 3 secunde sau orice frecvență de scăpare < 40 bătăi/minut în stare de veghe
   d. Bloc AV apărut postoperatoriu și despre care se consideră că nu va dispărea
   e. Ablație prin cateterizare a joncțiunii AV
   f. Boli neuromusculare (de exemplu, distrofie miotonică, sindrom Kearns-Sayre, distrofie Erb, atrofie musculară peroneală), indiferent dacă pacienții sunt simptomatici sau nu
2. Bloc AV de grad 2 asociat cu bradicardie simptomatică
3. Bloc AV de grad 2 tip II asociat cu complexe QRS largi, indiferent dacă pacienții sunt simptomatici sau nu

Clasa IIa
1. Bloc AV de grad 3 asimptomatic (indiferent de nivelul anatomic al obstacolului)
2. Bloc AV de grad 2 tip II asimptomatic, asociat cu complexe QRS înguste
3. Bloc AV de grad 2 tip II asimptomatic, la pacienții la care studiile electrofiziologice au localizat obstacolul la nivelul fasciculului His sau distal de acesta
4. Bloc AV de grad 1 sau 2, la pacienții cu simptome similare celor din sindromul de pacemaker

Clasa IIb
1. Bloc AV de grad 1 pronunțat (interval PR > 300 ms), la pacienții cu disfuncție VS în cazul cărora scurtarea întârzierii AV ameliorează statutul hemodinamic
2. Boli neuromusculare (de exemplu, distrofie miotonică, sindrom Kearns-Sayre, distrofie Erb, atrofie musculară peroneală) asociate cu bloc de orice grad, indiferent dacă pacienții sunt simptomatici sau nu

Clasa III
1. Bloc AV de grad 1 asimptomatic
2. Bloc AV de grad 2 tip I asimptomatic, localizat la nivelul nodului AV
3. Bloc AV despre care se consideră că va dispărea sau în cazul căruia există risc scăzut de recurență (boală Lyme, toxicitate medicamentoasă)

Sursă: modificat după Gregoratos et al., 1997, și Gregoratos et al., 2002.

sau de nivelul obstacolului în cadrul sistemului de conducere. Simptomele pot fi cauzate direct de bradicardie și de debitul cardiac scăzut sau de agravarea insuficienței cardiace, angină sau intoleranță la un tratament farmacologic esențial. Decizia de stimulare la pacienții cu bloc AV asimptomatic ar trebui luată individual; montarea unui stimulator este indicată la pacienții cu bloc AV complet dobândit (în special în contextul hipertrofiei cardiace), disfuncție ventriculară stângă sau frecvențe cardiace ≤ 40 bătăi/minut în stare de veghe. Pacienții asimptomatici cu bloc AV de grad 2 (indiferent de tipul acestuia) ar trebui avuți în vedere pentru montarea unui stimulator dacă obstacolul este localizat intra-His sau infra-His, sau dacă pe ECG se identifică complexe QRS largi. La pacienții asimptomatici, stimularea ar putea fi indicată în circumstanțe speciale: bloc AV de grad 1 profund asociat cu disfuncție ventriculară stângă (în cazul în care scurtarea intervalului AV produce ameliorare hemodinamică) sau forme mai ușoare de întârziere a conducerii AV (bloc AV de grad 1, întârziere a conducerii intraventriculare) la pacienții cu boli neuromusculare ce afectează cu predilecție sistemul de conducere (de exemplu, distrofie miotonică și alte distrofii musculare, sindrom Kearns-Sayre).

Tratamentul prin implantarea unui stimulator la pacienții cu infarct miocardic

Blocul AV la pacienți cu IM acut este adeseori tranzitoriu, mai ales în caz de infarct inferior. Stimularea cardiacă este indicată după IM acut în caz de bloc AV grad 2 sau 3 persistent (mai ales la pacienți simptomatici) și de bloc AV grad 2 sau 3 tranzitoriu asociat cu bloc de ramură (Tabelul 15-5). Stimularea nu este în general indicată pentru bloc AV tranzitoriu în absența întârzierilor de conducere intraventriculară sau în prezența unui bloc fascicular sau a unui bloc AV de grad 1 apărut la un pacient cu bloc de ramură preexistent. Nici blocurile fasciculare apărute după IM acut la pacienți fără alte forme de bloc AV nu necesită montarea unui stimulator cardiac (Tabelul 15-5 și Tabelul 15-6).

Blocurile AV cu obstacol distal pot necesita implantarea unui stimulator în anumite situații clinice. La pacienții cu bloc bifascicular sau trifascicular simptomatici (în special sincopă fără altă etiologie plauzibilă) este indicată implantarea unui pacemaker. Stimularea este indicată și la pacienții asimptomatici cu bloc bifascicular sau trifascicular care prezintă bloc AV de grad 3 intermitent, bloc AV de grad 2 tip II sau bloc de ramură alternant. La pacienții cu bloc fascicular evaluați prin studiu electrofiziologic, prelungirea marcantă a intervalului HV sau localizarea blocului distal de fasciculul His la cicluri de stimulare lungi reprezintă de asemenea o indicație de stimulare cardiacă permanentă. Și pacienții cu bloc fascicular și boli neuromusculare (vezi mai sus) ar trebui tratați prin implantarea unui stimulator cardiac (Tabelul 15-6).

Alegerea modului de stimulare

În general, un mod de stimulare care menține sincronismul AV se asociază cu risc scăzut de complicații ale stimulării (de exemplu, sindrom de pacemaker, tahicardie mediată de pacemaker). Acest aspect este valabil îndeosebi

TABELUL 15-5

RECOMANDĂRI PENTRU IMPLANTAREA UNUI STIMULATOR CARDIAC LA PACIENȚII CU BLOC AV APĂRUT DUPĂ INFARCT MIOCARDIC ACUT (IMA)

Clasa I
1. Bloc AV de grad 2 persistent localizat în sistemul His-Purkinje, cu bloc de ramură bilateral sau bloc de grad 3 localizat în fasciculul His sau distal de acesta și apărut după IMA
2. Bloc AV infranodal avansat (grad 2 sau 3) tranzitoriu asociat cu bloc de ramură. Dacă localizarea blocului nu este certă, se recomandă efectuarea unui studiu electrofiziologic.
3. Bloc AV de grad 2 sau 3, persistent și simptomatic

Clasa IIB
1. Bloc AV de grad 2 sau 3 persistent, localizat în nodul AV

Clasa III
1. Bloc AV tranzitoriu prezent în absența defectelor de conducere intraventriculară
2. Bloc AV tranzitoriu în prezența blocului fascicular anterior stâng izolat
3. Bloc fascicular anterior stâng dobândit, în absența blocului AV
4. Bloc AV de grad 1 persistent, în prezența unui bloc de ramură vechi sau cu vechime nedeterminată

Sursă: modificat după Gregoratos et al., 1997.

TABELUL 15-6

INDICAȚII PENTRU IMPLANTAREA UNUI STIMULATOR CARDIAC LA PACIENȚII CU FORME CRONICE DE BLOC BIFASCICULAR ȘI TRIFASCICULAR

Clasa I
1. Bloc AV intermitent de grad 3
2. Bloc AV de grad 2 tip II
3. Bloc de ramură alternant

Clasa IIA
1. Sincopă despre care nu s-a demonstrat a fi secundară blocului AV, când alte cauze probabile (de exemplu, tahicardie ventriculară) au fost excluse
2. Identificare incidentală în cursul unui studiu electrofiziologic a unei valori mult prelungite a intervalului HV (> 100 ms), la pacienții asimptomatici
3. Identificare incidentală în cursul unui studiu electrofiziologic a unui bloc indus de stimulare situat distal de fasciculul His, care nu este fiziologic

Clasa IIB
1. Boli neuromusculare, cum ar fi distrofie miotonică, sindrom Kearns-Sayre, distrofie Erb și atrofie musculară peroneală, în asociere cu bloc fascicular de orice grad, indiferent dacă pacientul este simptomatic sau nu – deoarece boala de conducere AV poate progresa în mod impredictibil

Clasa III
1. Bloc fascicular neasociat cu bloc AV sau asimptomatic
2. Bloc fascicular asociat cu bloc AV de grad 1, asimptomatic

Sursă: modificat după Gregoratos et al., 1997, și Gregoratos et al., 2002.

la pacienții tineri, însă importanța stimulării bicamerale – mai ales la vârstnici – nu este bine stabilită. Mai multe studii care au comparat stimularea simplă (VVI) cu cea duală (DDD) nu au reușit să demonstreze o diferență de mortalitate la pacienții vârstnici cu bloc AV. În unele dintre aceste studii s-a observat că riscul de fibrilație atrială cronică și accident vascular cerebral este mai mic dacă se utilizează stimulare fiziologică. La pacienții cu ritm sinusal și bloc AV, creșterea foarte modestă a riscului în cazul implantării unui stimulator bicameral pare justificată pentru a evita complicațiile posibile ale stimulării monocamerale.

BIBLIOGRAFIE

2008 Guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities, JACC 51:21, 2008.

BHARATI S. et al.: Sinus node dysfunction, in *Electrophysiological Disorders of the Heart*, S. Saksena, A. J. Camm (eds). Philadelphia, Elsevier Churchill Livingstone, 2005, Chap. 12.

GOLDSCHLAGER N. et al.: Atrioventricular block, in *Electrophysiological Disorders of the Heart*, S. Saksena, A. J. Camm (eds). Philadelphia, Elsevier Churchill Livingstone, 2005, Chap. 13.

GREGORATOS G. et al.: ACC/AHA Guidelines for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices: Executive summary. *Circulation* 97:1325, 1997.

——— et al.: ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices: Summary article. *Circulation* 106:2145, 2002.

JOSEPHSON M. E.: *Clinical Cardiac Electrophysiology: Techniques and Interpretations*, 3d ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2002.

VIJAYARAMAN P., ELLENBOGEN K.A.: Bradyarrhythmias and pacemakers, in *Hurst's The Heart*, 12th ed, V. Fuster et al. (eds). New York, McGraw-Hill, 2008, Chap. 40.

CAPITOLUL 16

TAHIARITMIILE

Francis Marchlinski

Termenul „tahiaritmii" face referire de obicei la complexe premature izolate (depolarizări) sau forme nesusținute și susținute de tahicardie cu originea la nivelul unor focare miocardice sau circuite de reintrare. Tahicardia este definită în mod standard ca ritm care generează o frecvență ventriculară > 100 bătăi/minut. Această definiție are oarecare limitări, prin faptul că frecvențele atriale pot depăși 100 de bătăi/minut chiar dacă frecvența ventriculară este mai lentă. În plus, frecvențele ventriculare pot fi mai mari decât ritmul sinusal de bază și totuși < 100 bătăi/minut, situație în care se poate vorbi de un răspuns „tahicardic" semnificativ – cum se observă în cazul ritmurilor ventriculare accelerate.

SIMPTOME ALE TAHIARITMIILOR

Tahiaritmiile produc de obicei palpitații sau puls rapid. În cazul bătăilor premature, pacienții pot percepe absența unei bătăi sau o pauză cardiacă, sau uneori au senzația de scădere a frecvenței cardiace. Pulsul este mult mai neregulat în caz de ritmuri rapide haotice sau tahiaritmii cu origine atrială și conducere ventriculară variabilă. În caz de tahiaritmii foarte rapide poate fi afectat echilibrul hemodinamic și pacienții prezintă amețeală sau sincopă din cauza scăderii debitului cardiac, sau dispnee secundară creșterii puternice a presiunii cardiace de umplere. Ocazional, persoanele afectate resimt disconfort toracic similar cu cel din ischemia miocardică. Severitatea simptomelor – la orice frecvență cardiacă dată – este determinată de boala cardiacă de bază. Inclusiv pacienții cu funcție ventriculară stângă (VS) sistolică normală pot avea manifestări cauzate de modificarea complianței diastolice (secundar hipertrofiei sau obstrucției valvulare). Colapsul hemodinamic asociat cu fibrilația ventriculară (FV) poate cauza moarte subită cardiacă (MSC) (Cap. 29). MSC continuă să fie una dintre principalele cauze de deces la indivizi adulți, fapt care subliniază importanța prevenirii și a tratamentului corect al tahiaritmiilor.

TESTE DIAGNOSTICE PENTRU EVALUAREA TAHIARITMIILOR

La pacienții fără simptomatologie potențial fatală, cum sunt cei care acuză palpitații sau amețeală, confirmarea electrocardiografică a unei aritmii asociate cu simptomele recurente este esențială. Monitorizarea Holter 24 ore ar

trebui avută în vedere doar la pacienții cu simptome zilnice. În cazul celor cu simptome intermitente se poate utiliza un monitor de evenimente activat de pacient, în scopul obținerii de înregistrări ECG relevante, fără a fi necesară montarea permanentă a derivațiilor și înregistrarea continuă. Un monitor activat de pacient, care înregistrează continuu într-o buclă de memorie (*loop recorder*), este util pentru a documenta episoadele de scurtă durată și debutul aritmiei. Aceasta este tehnica de monitorizare preferată pentru pacienții simptomatici cu aritmii relativ rare, însă necesită înregistrare ECG continuă. La pacienții cu simptome severe ce apar rar și nu pot fi identificate prin monitorizare ECG intermitentă se poate folosi un monitor ECG cu buclă de memorie implantabil, care permite supravegherea pe perioade mai lungi și detectează automat aritmiile (**Fig. 16-1**).

La pacienții care se prezintă cu simptome mai severe (de exemplu, sincopă), monitorizarea la domiciliu este insuficientă. În cazul persoanelor cu boli cardiace structurale și sincopă, la care se suspicionează diagnosticul de tahicardie ventriculară (TV), spitalizarea și testarea electrofiziologică sunt justificate și există indicație puternică pentru montarea unui cardiovertor/defibrilator implantabil [ICD (*implantable cardioverter/defibrilator*)]. Înregistrările ECG cu 12 derivații efectuate în ritm sinusal ar trebui analizate atent la pacienții fără afecțiuni cardiace structurale, pentru a identifica supradenivelări ale segmentului ST în derivațiile V_1 și V_2 (specifice pentru sindromul Brugada), modificări ale intervalului QT (care apar în sindromul de interval QT lung și QT scurt) sau interval PR scurt și undă delta (modificări specifice sindromului Wolff-Parkinson-White, WPW). Aceste tipare ECG identifică un substrat aritmogen care ar putea cauza simptome potențial fatale intermitente și justifică efectuarea unor investigații suplimentare și tratamente adiționale. Despre aceste sindroame se discută detaliat mai departe în acest capitol.

Monitorizarea pentru identificarea tahiaritmiilor asimptomatice este indicată în mai multe situații specifice. La pacienți cu suspiciune de cardiomiopatie indusă de tahicardie, caracterizată prin dilatație puternică a cavităților cardiace și scădere a funcției sistolice, demonstrarea controlului aritmiei este esențială. Monitorizarea pentru identificarea complexelor premature ventriculare asimptomatice [VPC; (*ventricular premature complexes*)] și a TV nesusținute poate fi utilă pentru stratificarea riscului de SCD la pacienți cu funcție VS diminuată după infarct miocardic. Nu în ultimul rând, la pacienții cu fibrilație atrială (FA) asimptomatică, strategiile de tratament anticoagulant depind de evaluarea cu acuratețe a prezenței acestei aritmii. Durata monitorizării pentru aritmiile asimptomatice este variabilă. Trecerea de la monitorizarea Holter timp de 24 ore la monitorizarea pe perioade mai lungi, utilizând dispozitive capabile de a detecta automat aritmia, ameliorează calitatea informațiilor obținute prin monitorizare și folosite în cadrul procesului decizional.

Efectuarea unei înregistrări ECG cu 12 derivații în timpul tahicardiei poate fi un instrument diagnostic important pentru identificarea mecanismului și a originii unei tahicardii, deoarece oferă informații ce nu pot fi obținute cu ajutorul înregistrărilor ECG cu doar una sau două derivații. De câte ori este posibil, se recomandă efectuarea unui ECG cu 12 derivații în cursul tahiaritmiei și reținerea traseelor ca o componentă permanentă a dosarului medical. În cazul pacienților la care aritmiile sunt cauzate de efortul fizic, efectuarea unui test de efort oferă oportunitatea de obținere a unor înregistrări ECG cu 12 derivații care să documenteze aritmia, fără a mai fi necesare perioade lungi de monitorizare.

Multe tahiaritmii supraventriculare paroxistice nu se asociază cu risc înalt de boală cardiacă structurală, iar evaluarea pentru a identifica prezența bolii cardiace ischemice și nivelul funcției cardiace nu este de obicei necesară, cu excepția situațiilor în care este dictată de severitatea sau de caracteristicile simptomelor. Însă la pacienții cu tahicardii atriale (TA) focale sau macroreintrante, flutter atrial (FLA) sau FA, este justificată evaluarea volumului cavităților cardiace, a funcționalității cardiace și a funcționalității valvulare. La pacienții cu TV, evaluarea ecocardiografică a volumului VS și VD este standard. TV apărută în contextul disfuncției VS ridică suspiciunea de boală coronariană avansată. TV polimorfă în absența prelungirii intervalului QT ar trebui întotdeauna să ridice suspiciunea de proces ischemic potențial instabil care ar trebui corectat pentru a putea controla TV.



FIGURA 16-1
Terminarea spontană a fibrilației atriale la momentul unui episod sincopal identificat pe o înregistrare realizată cu un monitor ECG cu buclă de memorie.

MECANISME ALE TAHIARITMIILOR

Tahicardiile sunt cauzate de anomalii ale formării impulsurilor şi/sau anomalii ale propagării impulsurilor (Fig. 16-2).

Anomalii ale formării impulsurilor

Creşterea automatismului determină în mod normal mărirea frecvenţei sinusale şi tahicardie sinusală (Fig. 16-2*A*). Automatismul anormal este cauzat de mărirea pantei depolarizării din cursul fazei 4 sau de reducerea pragului declanşării potenţialului de acţiune în anumite zone ale miocardului de lucru (deci în regiuni diferite de nodul sinusal). Se consideră că automatismul anormal este responsabil pentru apariţia majorităţii complexelor premature atriale (CPA) şi CPV, precum şi a unor cazuri de TA. Stimularea nu declanşează ritmuri automate. Mai rar, formarea anormală a impulsurilor este determinată de activitatea declanşată. Aceasta are legătură cu postdepolarizările celulare care se produc spre finalul potenţialului de acţiune în cursul fazei

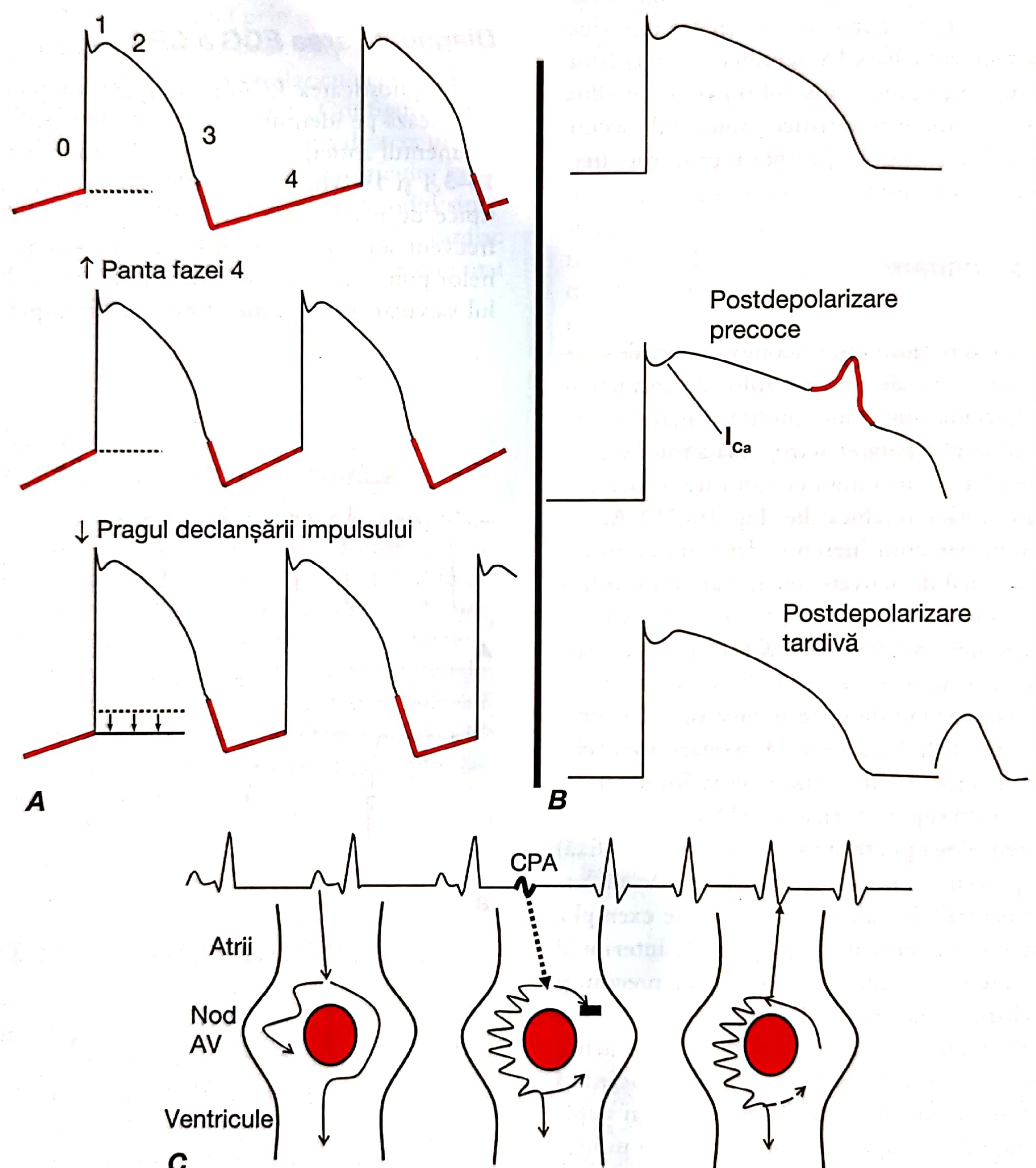


FIGURA 16-2

Reprezentare schematică a diferitelor mecanisme ale aritmiilor. *A*. Automatism anormal din cauza creşterii pantei în cursul fazei 4 sau a descreşterii pragului de declanşare a impulsului în cursul fazei 0. ***B*.** Activitate declanşată indusă de postdepolarizări precoce (PDP) în cursul fazei 3 a potenţialului de acţiune (din cauza modificării curenţilor de platou) sau de postdepolarizări tardive (PDT) în cursul fazei 4 a potenţialului de acţiune (din cauza acumulării intracelulare de calciu). ***C*.** Condiţiile minime pentru reintrare – două căi de conducere cu proprietăţi electrofiziologice eterogene care permit blocarea conducerii impulsului pe una dintre ele şi propagarea pe cealaltă suficient de lent încât să existe suficient timp pentru recuperarea căii blocate; în acest mod apare tahicardie prin propagarea circulară a impulsului. Este ilustrată schema tipică pentru reintrare în nodul AV. AV, atrioventricular; CPA, complex prematur atrial.

3 (când sunt numite postdepolarizări precoce) sau după terminarea potențialului de acțiune în cursul fazei 4 (când sunt numite postdepolarizări tardive). Postdepolarizările sunt considerate a fi consecința creșterii concentrației intracelulare a calciului. Dacă amplitudinea postdepolarizării este suficient de mare, miocardul începe să se depolarizeze în mod repetat și apare un răspuns tahicardic. Postdepolarizările precoce par a fi responsabile pentru CPV, care declanșează aritmia ventriculară polimorfă numită torsada vârfurilor [TdP (*torsade de pointes*)] (p. 165). Postdepolarizările tardive sunt considerate responsabile pentru tahiaritmiile atriale, joncționale și fasciculare cauzate de toxicitatea digoxinei și totodată par să reprezinte baza TV sensibile la catecolamine care are focarul de origine la nivelul tractului de eflux. Prin contrast cu tahicardiile automatice, tahicardiile secundare activității declanșate (Fig. 16-2*B*) pot fi provocate frecvent prin manevre de stimulare.

Anomalii ale propagării impulsurilor

Reintrarea apare din cauza unor neomogenități ale conducerii miocardice și/sau ale proprietăților de recuperare a miocardului. Prezența unui bloc unidirecțional cu conducere lentă permite recuperarea retrogradă a miocardului blocat și favorizează formarea unui circuit care – dacă este perpetuat – poate susține o tahicardie (Fig. 16-2*C*). Aceste neomogenități sunt oarecum inerente, dar minime în cadrul procesului normal de activare/recuperare miocardică. Neomogenitățile pot fi exagerate de prezența unor căi suplimentare (de exemplu, sindrom WPW), a unor anomalii ereditare ale canalelor ionice (de exemplu, sindrom de interval QT lung, LQTS) sau de întreruperea tiparelor normale de activare miocardică din cauza dezvoltării fibrozei.

Reintrarea pare a reprezenta cauza majorității formelor anormale de tahicardii supraventriculare (TSV) susținute și TV. În general, reintrarea poate avea bază anatomică (fixă) determinată de prezența unor căi suplimentare sau de bariere anatomice naturale în calea conducerii (de exemplu, crista terminalis; creasta verticală de pe peretele interior al atriului drept – care separă sinusul de vena cavă, precum și porțiunea posterioară netrabeculată a atriului drept de restul atriului drept trabeculat localizat lateral de această structură; și/sau fibroza extensivă creată de o boală miocardică subiacentă). Această formă de reintrare pare a fi mai stabilă și produce tahicardie cu aspect uniform (adeseori monomorf), repetitiv. Alte forme de reintrare sunt mai funcționale și depind într-o măsură mai mare de variațiile dinamice ale proprietăților electrofiziologice ale miocardului. Aceste tahicardii sunt mai instabile și pot cauza tahicardii cu aspect polimorf. Două exemple clasice de reintrare predominant funcțională sunt următoarele: FV secundară ischemiei miocardice acute și TV polimorfă la pacienții cu anomalii ereditare ale canalelor ionice (de exemplu, sindrom Brugada, LQTS sau TV polimorfă catecolaminergică – p. 174).

TAHIARITMII SUPRAVENTRICULARE

COMPLEXE PREMATURE ATRIALE

CPA reprezintă aritmiile identificate cel mai frecvent în cursul monitorizării ECG extensive. Incidența CPA crește frecvent odată cu vârsta și cu prezența afecțiunilor cardiace structurale. De obicei, CPA sunt asimptomatice, dar unii pacienți prezintă palpitații sau neregularități ale pulsului.

Diagnosticarea ECG a CPA

Diagnosticarea ECG a complexelor premature atriale se bazează pe identificarea unei unde P apărute înainte de momentul anticipat al următorului ciclu sinusal (**Figurile 16-3*A* și 16-3*B***). Sursa CPA pare a coincide cu locurile tipice de origine ale TA. Zone în care CPA au originea frecvent sunt orificiul venei cave superioare, orificiile venelor pulmonare, sinusul coronarian, crista terminalis, inelul valvular mitral și inelul valvular tricuspidian, precum și

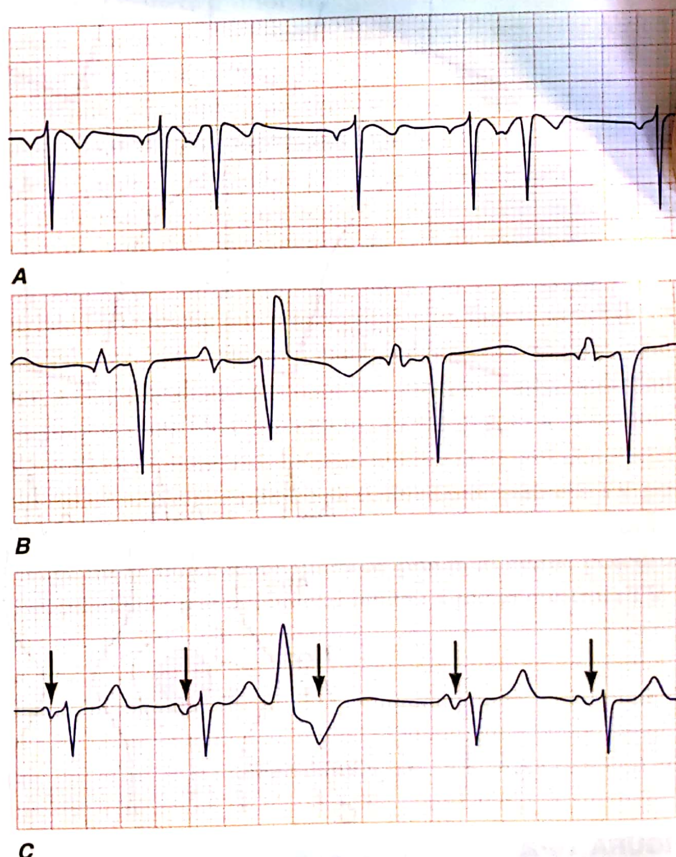


FIGURA 16-3
Complexe premature atriale și ventriculare (CPA, CPV). CPA resetează nodul sinusal și nu determină o pauză compensatorie (***A***), nici chiar în situațiile în care conducerea ventriculară se realizează aberant și generează un aspect QRS sugestiv pentru bloc de ramură (***B***). CPV nu resetează activitatea sinusală (*săgețile*) și sunt urmate de o pauză compensatorie completă (***C***).

auriculele stâng și drept. Conturul undei P diferă de cel caracteristic ritmului sinusal, cu toate că undele P produse de impulsuri cu originea în auriculul drept, vena cavă superioară (VCS) și porțiunea superioară a cristei terminalis au morfologie similară cu unda P fiziologică. Ca răspuns la un CPA durata intervalului PR crește, însă CPA cu originea în apropierea regiunii nodale atrioventriculare pot genera un interval PR mai scurt, deoarece timpul de conducere de la atriu la joncțiune scade. Un CPA foarte precoce poate să nu fie condus la ventricule și determină o neregularitate a pulsului, percepută de pacient sub forma unei pauze sau a unei „bătăi sărite". CPA conduse rapid prin nodul AV întâlnesc sistemul His-Purkinje recuperat doar parțial și determină înregistrarea unui aspect QRS similar cu cel din blocul de ramură dreaptă sau de ramură stângă. Configurația largă a complexului QRS și incapacitatea de a detecta unda P precedentă poate conduce la stabilirea diagnosticului greșit de CPV. În mod caracteristic, CPA resetează nodul sinusal. Suma între intervalul RR corespunzător ciclului cardiac ce precede CPA și ciclul cardiac declanșat de CPA este mai mică decât două intervale PP normale.

℞ Tratament: COMPLEXE PREMATURE ATRIALE

CPA necesită rareori intervenție terapeutică. La pacienții cu simptomatologie pronunțată care nu răspund la explicații și reasigurări, se poate încerca oprirea CPA folosind agenți farmacologici. Focarul generator poate fi chiar distrus prin ablație. Beta-blocantele reprezintă tratamentul tipic de primă linie, însă acestea pot agrava simptomele dacă CPA se asociază cu bloc AV și neregularitatea pulsului se agravează în cursul terapiei. Antiaritmicele din clasa IC ar putea elimina CPA, însă trebuie evitate la pacienții cu afecțiuni cardiace structurale.

COMPLEXE PREMATURE JONCȚIONALE

Complexele premature joncționale sunt foarte rare. Au originea în nodul AV și fasciculul His și pot produce activare atrială retrogradă, situație în care unda P distorsionează porțiunile inițială sau terminală ale complexului QRS (cu apariția unor pseudo-unde Q sau S în derivațiile II, III și aVF). Extrasistolele cu originea în fasciculul His, care nu sunt conduse la ventricule și blochează totodată atriile, pot determina prelungirea inexplicabilă a intervalului PR pe traseele ECG de suprafață (prelungire care nu apare după o periodicitate Wenckebach tipică – adică prelungire progresivă a intervalului PR care culminează cu blocarea transmiterii impulsului de la atrii la ventricule). Înregistrările intracardiace permit frecvent identificarea depolarizării fasciculului His, localizând astfel originea complexului la nivelul joncțiunii AV. Pacienții simptomatici pot fi tratați cu beta-blocante sau – dacă nu există afectare cardiacă structurală – cu antiaritmice din clasa IC.

TAHICARDIE SINUSALĂ

Tahicardia sinusală fiziologică reprezintă un răspuns normal și adecvat la stres fiziologic (de exemplu, efort, anxietate, febră). Anumite situații patologice – precum tireotoxicoză, anemie sau hipotensiune – pot de asemenea cauza tahicardie sinusală. Este important a se diferenția tahicardia sinusală de alte forme de TSV. Tahicardia sinusală produce unde P cu morfologie ce corespunde originii impulsurilor în nodul sinusal, localizat în porțiunea supero-laterală și posterioară a atriului drept. Unda P este pozitivă în derivațiile II, III și aVF și negativă în derivația aVR. În V1, unda P are în mod caracteristic un contur bifazic (pozitiv/negativ). Tahicardia sinusală debutează progresiv și se ameliorează moderat și tranzitoriu după aplicare de presiune la nivelul sinusului carotidian, fără a înceta brusc. Este important de reținut că diagnosticul nu ar trebui bazat pe durata intervalului PR sau pe prezența unei unde P înainte de fiecare complex QRS. Durata intervalului PR și prezența conducerii AV 1:1 sunt determinate în totalitate de nodul AV și sistemul His-Purkinje, astfel încât intervalul PR poate fi mult prelungit, cu toate că tahicardia sinusală rămâne mecanismul aflat la baza activității atriale.

℞ Tratament: TAHICARDIA SINUSALĂ FIZIOLOGICĂ

Tratamentul tahicardiei sinusale fiziologice este orientat împotriva bolii subiacente care cauzează răspunsul tahicardic. Rareori, pentru minimizarea răspunsului tahicardic se folosesc beta-blocante (când acesta este considerat potențial dăunător, cum este cazul pacienților cu boală cardiacă ischemică și angină pectorală proporțională cu frecvența cardiacă).

Tahicardia sinusală inadecvată reprezintă o afecțiune rară, dar importantă, în care frecvența cardiacă crește spontan sau disproporționat față de intensitatea stresului fiziologic sau a efortului fizic. Poate cauza amețeală sau chiar sincopă, precum și palpitații. Sindromul este uneori invalidant. Sunt frecvente și alte simptome asociate, precum durere toracică, cefalee și disconfort gastrointestinal. La mulți pacienți sindromul apare după o infecție virală și dispare spontan în decurs de 3-12 luni, ceea ce sugerează disautonomie postvirală.

Excluderea diagnosticului de TA cu origine sinusală poate fi dificilă și necesită uneori evaluare electrofiziologică invazivă. Adeseori se stabilește un diagnostic greșit – tulburare de anxietate cu tahicardie sinusală fiziologică.

℞ Tratament: TAHICARDIA SINUSALĂ INADECVATĂ

La pacienţii simptomatici, menţinerea unui nivel adecvat de hidratare, încărcarea salină şi titrarea atentă a beta-blocantelor până la doza maximă tolerată (administrată în mai multe prize) minimizează frecvent simptomele. În cazul pacienţilor cu simptomatologie severă şi care nu tolerează sau nu răspund la beta-blocante, poate fi eficace ablaţia prin cateterizare cu scopul modificării activităţii nodului sinusal. Din cauza ratei înalte de recurenţă după ablaţie şi a necesităţii frecvente de stimulare atrială, această intervenţie rămâne un tratament de linia a doua.

FIBRILAŢIE ATRIALĂ

(Fig. 16-4) FA este cea mai frecventă aritmie susţinută. Se caracterizează prin activare atrială dezorganizată, rapidă şi neregulată. Răspunsul ventricular este de asemenea neregulat. La pacienţii netrataţi frecvenţa ventriculară este de asemenea rapidă şi depinde în totalitate de proprietăţile conductive ale joncţiunii AV. Deşi frecvenţa tipică variază între 120 şi 160 bătăi/minut, la unii pacienţi poate ajunge la > 200 bătăi/minut. În alte situaţii, din cauza tonusului vagal crescut şi a proprietăţilor intrinseci de conducere ale nodului AV, răspunsul ventricular este < 100 bătăi/minut şi uneori chiar foarte lent. Mecanismul iniţierii şi al întreţinerii FA, deşi este încă în curs de dezbatere, pare a fi consecinţa unor interacţiuni complexe între stimuli responsabili pentru iniţiere şi un substrat anatomic atrial complex care favorizează menţinerea multor unde mici de (micro)reintrare. Stimulii par a avea originea predominant la nivelul musculaturii atrializate care pătrunde în venele pulmonare şi sunt reprezentaţi de automatism focal anormal sau de declanşări automate modulate într-o oarecare măsură de influenţe autonome. Forme susţinute de microreintrare au fost documentate şi în jurul orificiilor venelor pulmonare; de asemenea, au fost puse în evidenţă şi focare cu alte localizări. Rolul acestor stimuli în menţinerea tahicardiilor pare a fi semnificativ şi ar putea explica succesul procedurilor de izolare a venei pulmonare, folosite pentru eliminarea formelor cronice sau persistente de FA.

Deşi FA este frecventă la adulţi, această boală apare extrem de rar la copii, cu excepţia situaţiilor în care există afectare structurală cardiacă sau o altă aritmie care facilitează apariţia FA (de exemplu, TSV la pacienţii cu sindrom WPW). Incidenţa FA creşte odată cu vârsta, astfel încât devine > 5% la populaţia adultă > 70 ani. Deoarece numeroşi pacienţi



FIGURA 16-4
Tahicardii ventriculare cu frecvenţe ventriculare neregulate. Sunt ilustrate trasee înregistrate la pacienţii cu fibrilaţie atrială (*A*), flutter atrial (*B*), tahicardie atrială (*C*) şi tahicardie atrială multifocală (TAM; *D*). Caracteristicile activităţii atriale – oglindite de morfologie şi ritm – oferă indicii pentru diagnostic.

℞ Tratament: TAHICARDIA SINUSALĂ INADECVATĂ

La pacienții simptomatici, menținerea unui nivel adecvat de hidratare, încărcarea salină și titrarea atentă a beta-blocantelor până la doza maximă tolerată (administrată în mai multe prize) minimizează frecvent simptomele. În cazul pacienților cu simptomatologie severă și care nu tolerează sau nu răspund la beta-blocante, poate fi eficace ablația prin cateterizare cu scopul modificării activității nodului sinusal. Din cauza ratei înalte de recurență după ablație și a necesității frecvente de stimulare atrială, această intervenție rămâne un tratament de linia a doua.

FIBRILAȚIE ATRIALĂ

(Fig. 16-4) FA este cea mai frecventă aritmie susținută. Se caracterizează prin activare atrială dezorganizată, rapidă și neregulată. Răspunsul ventricular este de asemenea neregulat. La pacienții netratați frecvența ventriculară este de asemenea rapidă și depinde în totalitate de proprietățile conductive ale joncțiunii AV. Deși frecvența tipică variază între 120 și 160 bătăi/minut, la unii pacienți poate ajunge la > 200 bătăi/minut. În alte situații, din cauza tonusului vagal crescut și a proprietăților intrinseci de conducere ale nodului AV, răspunsul ventricular este < 100 bătăi/minut și uneori chiar foarte lent. Mecanismul inițierii și al întreținerii FA, deși este încă în curs de dezbatere, pare a fi consecința unor interacțiuni complexe între stimuli responsabili pentru inițiere și un substrat anatomic atrial complex care favorizează menținerea multor unde mici de (micro)reintrare. Stimulii par a avea originea predominant la nivelul musculaturii atrializate care pătrunde în venele pulmonare și sunt reprezentați de automatism focal anormal sau de declanșări automate modulate într-o oarecare măsură de influențe autonome. Forme susținute de microreintrare au fost documentate și în jurul orificiilor venelor pulmonare; de asemenea, au fost puse în evidență și focare cu alte localizări. Rolul acestor stimuli în menținerea tahicardiilor pare a fi semnificativ și ar putea explica succesul procedurilor de izolare a venei pulmonare, folosite pentru eliminarea formelor cronice sau persistente de FA.

Deși FA este frecventă la adulți, această boală apare extrem de rar la copii, cu excepția situațiilor în care există afectare structurală cardiacă sau o altă aritmie care facilitează apariția FA (de exemplu, TSV la pacienții cu sindrom WPW). Incidența FA crește odată cu vârsta, astfel încât devine > 5% la populația adultă > 70 ani. Deoarece numeroși pacienți au

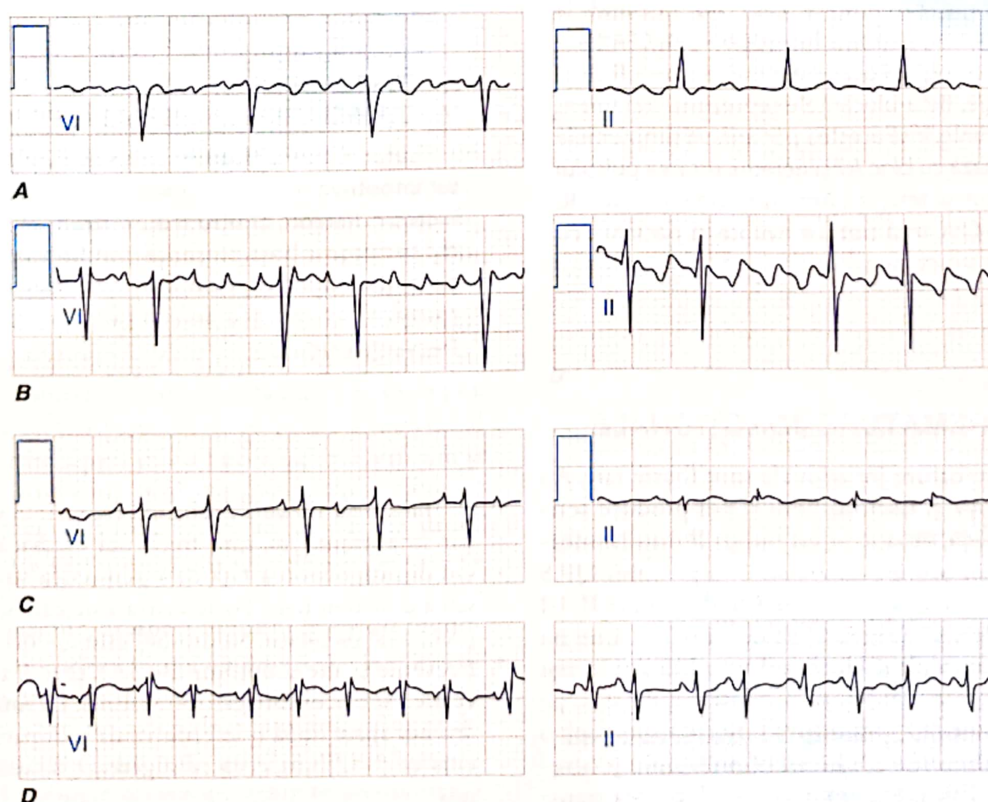


FIGURA 16-4

Tahicardii ventriculare cu frecvențe ventriculare neregulate. Sunt ilustrate trasee înregistrate la pacienții cu fibrilație atrială (*A*), flutter atrial (*B*), tahicardie atrială (*C*) și tahicardie atrială multifocală (TAM; *D*). Caracteristicile activității atriale – oglindite de morfologie și ritm – oferă indicii pentru diagnostic.

FA asimptomatică, se estimează că incidența globală (în special la vârstnici) este mai mare decât dublul celei raportate. FA ocazională pare a avea etiologie bine definită, cum ar fi hipertiroidism acut, un episod vagotonic acut sau intoxicație etanolică acută. FA acută apare relativ frecvent în cursul fazelor acută sau precoce ale perioadelor de recuperare după intervenții chirurgicale majore la nivel vascular, abdominal și toracic, când fluxurile autonome și/sau iritația mecanică directă cresc riscul de aritmii. FA poate fi declanșată de asemenea de alte tahicardii ventriculare (p. 160) – cum ar fi tahicardie prin reintrare în nodul AV (TRNAV), iar eliminarea acestor aritmii ar putea preveni recurența FA.

FA prezintă importanță clinică determinată de (1) pierderea contractilității atriale, (2) răspuns ventricular inadecvat de rapid și (3) pierderea contractilității auriculelor atriale (în care astfel sângele stagnează, cu creșterea riscului de formare locală de cheaguri și evenimente tromboembolice ulterioare).

Simptomele FA sunt foarte variabile. Mulți pacienți sunt asimptomatici și nu prezintă consecințe hemodinamice vizibile ale FA. Alți pacienți resimt doar palpitații ușoare sau au senzație de puls neregulat. Însă în multe cazuri apar palpitații severe. Efectul hemodinamic la pacienți poate fi foarte pronunțat, în funcție de importanța relativă a contracției atriale și de răspunsul ventricular. Hipotensiunea, congestia pulmonară și angina pot fi severe la unii pacienții. Simptomele pot fi chiar mai accentuate la persoane cu disfuncție diastolică VS cauzată de hipertensiune arterială, cardiomiopatie hipertrofică sau boală valvulară aortică obstructivă, în special dacă frecvența ventriculară nu permite umplerea adecvată a ventriculelor. Intoleranța la efort fizic și fatigabilitatea accentuată reprezintă elemente caracteristice ale controlului inadecvat al frecvenței cardiace în cursul activității. Ocazional, singura manifestare a FA este amețeala severă sau sincopa asociate cu pauza ce apare după terminarea FA înainte de reluarea ritmului sinusal (**Fig. 16-1**).

Traseele ECG în FA se caracterizează prin absența activității atriale organizate și răspuns ventricular cu neregularitate neregulată. Ocazional, pentru a identifica activarea atrială haotică continuă este necesară înregistrarea simultană a traseelor ECG în mai multe derivații. În derivația V_1 aspectul este frecvent de activitate atrială organizată, care mimează FLA. Aceasta se întâmplă deoarece crista terminalis acționează asemenea unei bariere anatomice eficace față de conducerea electrică, iar activarea porțiunii laterale a atriului drept este realizată de un front de undă mai uniform cu originea la nivelul plafonului atriului drept. Prezența FA se confirmă prin evaluarea ECG a intervalului PP (< 200 ms) și prin identificarea morfologiei haotice a undei P în celelalte derivații ECG.

Evaluarea pacientului cu FA ar trebui să urmărească inclusiv identificarea cauzelor reversibile ale aritmiei, cum ar fi hipertiroidism sau anemie. Se recomandă efectuarea unei ecocardiografii pentru a determina dacă există afectare structurală cardiacă. Hipertensiunea arterială persistentă sau labilă ar trebui identificată și tratată, iar terapia insuficienței cardiace ar trebui optimizată.

℞ Tratament: FIBRILAȚIA ATRIALĂ

Tratamentul FA trebuie să țină cont de situația clinică în care anemia apare, cronicitatea FA, parametrii de coagulare ai pacientului, factorii de risc pentru accident vascular cerebral, simptomatologie, impactul hemodinamic al FA și frecvența ventriculară.

CONTROLUL ACUT AL FRECVENȚEI CARDIACE În absența insuficienței hemodinamice care ar putea justifica efectuarea de urgență a cardioversiei pentru a opri FA, obiectivele inițiale ale terapiei sunt (1) stabilirea controlului frecvenței ventriculare și (2) evaluarea statusului anticoagulant și inițierea tratamentului IV cu heparină dacă durata FA este > 12 ore și există factori de risc pentru accident vascular (**Tabelul 16-1**). Controlul frecvenței ventriculare la pacienții cu FA acută se obține cel mai bine cu beta-blocante și/sau blocante ale canalelor de calciu (verapamil sau diltiazem). Calea de administrare și doza se aleg în funcție de frecvența ventriculară și de starea clinică a pacientului. Digoxina poate oferi beneficii suplimentare în ceea ce privește controlul frecvenței ventriculare, dar nu se folosește decât rareori în monoterapie, în special pentru FA acută.

Tratamentul anticoagulant are importanță deosebită la pacienții cunoscuți a avea factori de risc pentru accident vascular cerebral asociat cu FA. Factorii care conferă cel mai mare risc de accident vascular cerebral sunt antecedentele de accident vascular, atacul ischemic tranzitoriu sau embolia sistemică sau prezența stenozei mitrale reumatice. Alți factori de risc identificați sunt vârsta > 65 ani, antecedentele de insuficiență cardiacă congestivă, diabet zaharat, hipertensiune arterială, disfuncție VS și dovezi de hipertrofie atrială stângă marcantă (> 5 cm). La pacienții cu FA persistentă sau frecventă și cu durată lungă, care au factori de risc, se recomandă tratament anticoagulant cronic cu warfarină, urmărind obținerea unor valori de 2-3 ale INR-ului. Dacă pacienții nu au primit tratament anticoagulant adecvat și FA durează deja de > 24-48 ore, înainte de a încerca restaurarea ritmului sinusal folosind metode farmacologice sau nefarmacologice se poate efectua o ecocardiografie transesofagiană (ETE) pentru a exclude prezența unui tromb atrial stâng care s-ar putea mobiliza. Tratamentul anticoagulant trebuie inițiat când se face ETE

TABELUL 16-1

FACTORI DE RISC PENTRU ACCIDENT VASCULAR CEREBRAL LA PACIENȚII CU FIBRILAȚIE ATRIALĂ

Antecedente de accident vascular cerebral sau atac ischemic tranzitoriu	Vârstă > 75 ani
Stenoză mitrală	Insuficiență cardiacă congestivă
Hipertensiune arterială	Disfuncție ventriculară stângă
Diabet zaharat	Hipertrofie atrială marcantă (> 5 cm)
	Contrast ecografic spontan

și menținut cel puțin 1 lună după restaurarea ritmului sinusal dacă durata FA a fost prelungită sau nu se cunoaște. Administrarea de heparină continuă până când valoarea INR ajunge la 1,8 sub tratament cu warfarină după ETE. La pacienții în cazul cărora cardioversia precoce a FA nu este necesară, înainte de a încerca restaurarea ritmului sinusal tratamentul anticoagulant ar trebui menținut cel puțin 3 săptămâni cu valori confirmate ale INR-ului > 1,8 la cel puțin două măsurători separate.

Oprirea acută a FA poate fi justificată de parametrii clinici și/sau de statutul hemodinamic. Cu excepția situațiilor în care simptomatologia sau starea clinică a pacientului justifică intervenția de urgență, confirmarea tratamentului anticoagulant eficace trebuie documentată. Aplicarea transtoracică de curent continuu (sub anestezie de scurtă durată) reprezintă o metodă eficace de oprire a FA. Ratele de conversie când se folosește un șoc bifazic de 200 J administrat sincron cu complexul QRS sunt de obicei > 90%. Terapia farmacologică pentru terminarea FA este mai puțin eficace. Administrarea orală și/sau IV de amiodaronă sau procainamidă au doar succes moderat. Tratamentul acut IV cu ibutilidă pare a fi oarecum mai eficace și se poate folosi la pacienți selectați pentru a facilita oprirea FA prin cardioversie cu curent continuu (**Tabelele 16-2** și **16-3**).

Terapia farmacologică pentru menținerea ritmului sinusal poate fi inițiată după convertirea la ritm sinusal sau când urmează a se face cardioversie pentru menținerea ulterioară a ritmului sinusal (Tabelul 16-3). Un episod unic de FA nu justifică o intervenție, ci cel mult un tratament de scurtă durată cu beta-blocante. Pentru a preveni FA recurentă care nu răspunde la beta-blocante se poate încerca administrarea unui agent antiaritmic, în special dacă FA este asociată cu frecvențe rapide și/sau simptome semnificative. Selectarea medicamentelor antiaritmice ar trebui dictată în principal de prezența sau absența bolii coronariene, disfuncția VS neatribuibilă unei cardiomiopatii reversibile induse de tahicardie, și/sau hipertensiunea arterială severă cu semne de hipertrofie VS marcantă. Prezența oricărei afecțiuni cardiace structurale limitează de obicei opțiunile terapeutice la sotalol, amiodaronă sau dofetilidă. Disfuncția VS severă poate contraindica administrarea de sotalol sau impune administrarea doar a unor doze mici. Din cauza riscului de prelungire a intervalului QT și de TV polimorfă, tratamentul cu sotalol și dofetilidă trebuie inițiat în majoritatea cazurilor în spital.

La pacienții fără semne de boală cardiacă structurală sau cardiopatie hipertensivă fără hipertrofie severă, folosirea agenților antiaritmici de clasa IC flecainidă sau propafenonă pare a fi bine tolerată și nu crește riscul de aritmii. Este important de înțeles că niciun medicament nu are eficacitate întotdeauna, iar recurența aritmiei ar trebui anticipată la peste jumătate din pacienți în cursul perioadei de monitorizare pe termen lung, indiferent de tipul și numărul medicamentelor încercate. Totodată, este important de avut în vedere că, deși menținerea ritmului sinusal a fost asociată cu creșterea supraviețuirii pe termen lung, supraviețuirea pacienților randomizați pentru menținerea farmacologică a ritmului sinusal nu a fost superioară față de cea a pacienților la care s-a efectuat doar controlul frecvenței ventriculare și tratament anticoagulant (studiile clinice AFFIRM și

TABELUL 16-2

AGENȚI ANTIARITMICI FOLOSIȚI FRECVENT – INTERVAL DE DOZE PENTRU ADMINISTRARE INTRAVENOASĂ/ INDICAȚIE PRINCIPALĂ

MEDICAMENT	ÎNCĂRCARE	ÎNTREȚINERE	INDICAȚIE PRINCIPALĂ	CLASĂ[a]
Adenozină	6-18 mg (bolus rapid)	N/A	Terminarea TSV reintrante care implică nodul AV	-
Amiodaronă	15 mg/min timp de 10 min, 1 mg/min timp de 6 ore	0,5-1 mg/min	FA, FLA, TSV, TV/FV	III
Digoxină	0,25 mg q2h până la un total de 1.0 mg	0,125-0,25 mg/zi	Controlul frecvenței în FA/FLA	-
Diltiazem	0,25 mg/kg în 3-5 min (max 20 mg)	5-15 mg/h	Controlul frecvenței în TSV, FA/FLA	IV
Esmolol	500 μg/kg în 1 min	50 μg/kg per min	Controlul frecvenței în FA/FLA	II
Ibutilidă	1 mg în 10 min la pacienți > 60 kg	N/A	Terminarea FA/FLA	III
Lidocaină	1-3 mg/kg cu viteză de 20-50 mg/min	1-4 mg/min	TV	IB
Metoprolol	5 mg în 3-5 min, 3 doze	1,25-5 mg la 6 ore	Controlul frecvenței în TSV, FA; TV indusă de efort; sindrom QT lung	II
Procainamidă	15 mg/kg în 60 min	1-4 mg/min	Conversie/prevenire FA/TV	IA
Chinidină	6-10 mg/kg la 0,3-0,5 mg/kg per min	N/A	Conversie/prevenire FA/TV	IA
Verapamil	5-10 mg în 3-5 min	2,5-10 mg/h	Controlul frecvenței în TSV, FA	IV

[a] Clasificarea medicamentelor antiaritmice: clasa I – agenți care blochează în principal influxul de sodiu; clasa IA – agenți care și prelunge durata potențialului de acțiune; clasa II – agenți simpatolitici; clasa III – agenți care în principal prelungesc durata potențialului de acțiune; cla IV – blocante ale canalelor de calciu.
Notă: TSV, tahicardie supraventriculară; AV, atrioventricular; FA, fibrilație atrială; FLA, flutter atrial; TV, tahicardie ventriculară; FV, fibrila ventriculară.

TABELUL 16-3

AGENȚI ANTIARITMICI FOLOSIȚI FRECVENT – INTERVAL DE DOZE PENTRU ADMINISTRARE ORALĂ/INDICAȚIE PRINCIPALĂ

MEDICAMENT	DOZĂ ORALĂ, mg, MENȚINERE	T1/2, h	CĂI PRIMARE DE METABOLIZARE sau ELIMINARE	CEA MAI FRECVENTĂ INDICAȚIE	CLASĂ[a]
Acebutolol	200-400 mg la 12 ore	6-7	Renal/hepatic	Controlul frecvenței în FA, TSV, sindrom QT lung, TV TEVD	II
Amiodaronă	100-400 mg/zi	40-55 zile	Hepatic	Prevenirea FA/TV	III
Atenolol	25-100 mg/zi	6-9	Renal	Controlul frecvenței în FA, TSV, sindrom QT lung, TV TEVD	II
Digoxină	0,125-0,5/zi	38-48	Renal	Controlul frecvenței în FA	-
Diltiazem	30-60 la 6 ore	3-4,5	Hepatic	Controlul frecvenței în FA, TSV	IV
Disopiramidă	100-300 la 6-8 ore	4-10	Renal 50%/hepatic	Prevenirea FA/TSV	Ia
Dofetilidă	0,125-0,5 la 12 ore	10	Renal	Prevenirea FA	III
Flecainidă	50-200 la 12 ore	7-22	Hepatic 75%/renal	Prevenirea FA/TSV/TV	Ic
Metoprolol	25-100 la 6 ore	3-8	Hepatic	Controlul frecvenței în FA, TSV, sindrom QT lung, TV TEVD	II
Mexiletină	150-300 la 8-12 ore	10-14	Hepatic	Prevenirea TV	Ib
Moricizină	100-400 la 8 ore	3-13	Hepatic 60%/renal	Prevenirea FA	Ic
Nadolol	40-240 mg/zi	10-24	Renal	La fel ca metoprolol	II
Procainamidă	250-500 la 3-6 ore	3-5	Hepatic/renal	Prevenirea FA/TSV/TV	Ia
Propafenonă	150-300 la 8 ore	2-8	Hepatic	Prevenirea FA/TSV/TV	Ic
Chinidină	300-600 la 6 ore	6-8	Hepatic 75%/renal	Prevenirea FA/TSV/TV	Ia
Sotalol	80-160 la 12 ore	12	Renal	Prevenirea FA/TV	III
Verapamil	80-120 la 6-8 ore	4,5-12	Hepatic/renal	Controlul frecvenței în FA, TV TEVD, TV VS idiopatică	IV

[a] Clasificarea medicamentelor antiaritmice: clasa I – agenți care blochează în principal influxul de sodiu; clasa II – agenți simpatolitici; clasa III – agenți care în principal prelungesc durata potențialului de acțiune; clasa IV – blocante ale canalelor de calciu.
Notă: FA, fibrilație atrială; TSV, tahicardie supraventriculară; TEVD, tract de ejecție ventricular drept; TV, tahicardie ventriculară; VS, ventricul stâng.

RACE). În studiile clinice AFFIRM și RACE au fost comparate supraviețuirile și ratele evenimentelor tromboembolice pentru două strategii terapeutice aplicate la pacienții cu FA și factori de risc pentru accident vascular. Se consideră că rezultatele slabe asociate cu tratamentul farmacologic pentru menținerea ritmului sinusal au fost determinate predominant de ineficacitatea acestei strategii și de creșterea incidenței FA asimptomatice. Multe dintre medicamentele folosite pentru controlul ritmului – cum ar fi sotalol, amiodaronă, propafenonă și flecainidă – încetinesc conducerea prin nodul AV. Absența simptomelor conduce frecvent la oprirea terapiei anticoagulante, iar prezența FA asimptomatice la pacienții fără tratament anticoagulant se asociază cu risc crescut de accident vascular cerebral. Prin urmare, decizia de oprire a terapiei anticoagulante trebuie luată după o perioadă prelungită de monitorizare ECG pentru a identifica o eventuală FA asimptomatică. Dacă întreruperea terapiei anticoagulante este puternic luată în considerare, se recomandă de asemenea ca pacienții să participe la monitorizarea proprie învățând să își ia pulsul de două ori pe zi și să determine cu acuratețe regularitatea acestuia.

Este clar că pentru reducerea riscului de complicații în cursul tratamentului FA, înțelegerea detaliată a proprietăților medicamentului care se dorește a fi utilizat este esențială – doze, metabolizare, efecte secundare frecvente și interacțiuni medicamentoase. Aceste informații au fost trecute în revistă în Tabelele 16-2, 16-3, 16-4 și 16-5 și servesc drept punct de plecare pentru o revizuire mai detaliată. Când se folosesc agenți antiaritmici pentru încetinirea conducerii atriale, ar trebui neapărat avută în vedere asocierea la tratament a unui beta-blocant sau a unui blocant al canalelor de calciu (verapamil sau diltiazem). Această ajustare previne răspunsul ventricular rapid care ar putea apărea dacă FA este convertită farmacologic la FA cu ritm lent (Fig. 16-5).

CONTROLUL CRONIC AL FRECVENȚEI CARDIACE Această strategie reprezintă o opțiune la pacienții asimptomatici sau la cei cu simptomatologie cauzată de tahicardie. Controlul frecvenței cardiace este adeseori dificil de obținut la pacienții cu FA paroxistică. La cei cu forme mai persistente de FA, frecvența cardiacă poate fi adeseori controlată folosind beta-blocante, blocante ale canalelor de calciu, diltiazem sau verapamil și/sau digoxină. Folosirea medicamentelor în combinații permite evitarea unora dintre efectele secundare frecvente observate în cursul monoterapiei cu doze mari. Trebuie depuse eforturi pentru a documenta eficacitatea controlului frecvenței, pentru a reduce riscul de cardiomiopatie indusă de tahicardie. Frecvențele cardiace > 80 bătăi/minut în repaus sau 100 bătăi/minut în cursul activității fizice foarte ușoare indică faptul că nivelul de controlul al frecvenței este inadecvat la pacienții cu FA persistentă. Ar trebui luate în considerare perioadele extinse de monitorizare ECG și evaluarea frecvenței cardiace în cursul efortului.

TABELUL 16-5

EFECTE TOXICE NON-ARITMICE FRECVENTE ALE AGENȚILOR ANTIARITMICI FOLOSIȚI CEL MAI FRECVENT

MEDICAMENT	EFECTE TOXICE NON-ARITMICE FRECVENTE
Amiodaronă	Tremor, neuropatie periferică, inflamație pulmonară, hipotiroidism și hipertiroidism, fotosensibilitate
Adenozină	Tuse, congestie cutanată
Digoxină	Anorexie, greață, vărsături, tulburări vizuale
Disopiramidă	Efecte anticolinergice, diminuarea contractilității miocardice
Dofetilidă	Greață
Flecainidă	Amețeală, greață, cefalee, scăderea contractilității miocardice
Ibutilidă	Greață
Lidocaină	Amețeală, confuzie, delir, convulsii, comă
Mexiletină	Ataxie, tremor, tulburări ale mersului, erupție cutanată, greață
Moricizină	Modificări ale stării de dispoziție, tremor, pierderea clarității mentale, greață
Procainamidă	Sindrom lupoid (mai frecvent la acetilatorii lenți), anorexie, greață, neutropenie
Propafenonă	Modificarea sensibilității gustative, dispepsie, greață, vomă
Chinidină	Diaree, greață, vomă, cinconism, trombocitopenie
Sotalol	Hipotensiune arterială, bronhospasm

La pacienții cu simptome cauzate de controlul inadecvat al frecvenței cardiace cu terapie farmacologică sau agravarea disfuncției VS din cauza tahicardiei persistente, se poate efectua ablație a fasciculului His/joncțiunii AV. Ablația trebuie cuplată cu implantarea unui stimulator cardiac cu senzor pentru activitate, pentru a asigura menținerea frecvenței cardiace în intervalul fiziologic. Când se decide care dintre pacienți sunt candidați potriviți pentru strategia terapeutică „ablație și stimulare", este indicat a se ține cont de dovezile recente conform cărora stimularea realizată la nivelul VD poate ocazional să diminueze ușor funcția VS. Ocazional, se poate utiliza stimularea biventriculară pentru a minimiza severitatea desincronizării care poate surveni în caz de stimulare unicamerală la nivelul apexului VD. În toate cazurile, tratamentele pentru controlul frecvenței cardiace trebuie cuplate cu terapie anticoagulantă cronică. Sunt în curs de desfășurare studii clinice care evaluează eliminarea riscului de embolie prin eliminare chirurgicală sau izolare chirurgicală a auriculului atrial stâng, sau prin inserție endovasculară a unui dispozitiv oclusiv al auriculului atrial stâng; aceste studii ar putea oferi alte opțiuni terapeutice care să elimine necesitatea tratamentului anticoagulant cronic.

TERAPIA ABLATIVĂ PRIN CATETERIZARE ȘI CHIRURGICALĂ, EFECTUATĂ PENTRU PRE-

TABELUL 16-5

EFECTE TOXICE PRO-ARITMICE FRECVENTE ALE AGENȚILOR ANTIARITMICI FOLOSIȚI CEL MAI FRECVENT

MEDICAMENT	MANIFESTĂRI PROARITMICE FRECVENTE
Amiodaronă	Bradicardie sinusală, bloc AV, creșterea pragului pentru defibrilare Rar: prelungirea intervalului QT și torsada vârfurilor, conducere ventriculară 1:1 în flutterul atrial
Adenozină	Toate aritmiile potențate de pauze profunde, fibrilație atrială
Digoxină	Bloc AV cu grad înalt, tahicardie fasciculară, ritm joncțional accelerat, tahicardie atrială
Disopiramidă	Prelungirea intervalului QT și torsada vârfurilor, conducere ventriculară 1:1 în flutterul atrial; creșterea riscului pentru anumite tahicardii ventriculare la pacienții cu boală cardiacă structurală
Dofetilidă	Prelungirea intervalului QT și torsada vârfurilor
Flecainidă	Răspuns ventricular 1:1 în flutterul atrial; creșterea riscului pentru anumite tahicardii ventriculare la pacienții cu boală cardiacă structurală; bradicardie sinusală
Ibutilidă	Prelungirea intervalului QT și torsada vârfurilor
Procainamidă	Prelungirea intervalului QT și torsada vârfurilor, răspuns ventricular 1:1 în flutterul atrial; creșterea riscului pentru anumite tahicardii ventriculare la pacienții cu boală cardiacă structurală
Propafenonă	Răspuns ventricular 1:1 în flutterul atrial; creșterea riscului pentru anumite tahicardii ventriculare la pacienții cu boală cardiacă structurală; bradicardie sinusală
Chinidină	Prelungirea intervalului QT și torsada vârfurilor, răspuns ventricular 1:1 în flutterul atrial; creșterea riscului pentru anumite tahicardii ventriculare la pacienții cu boală cardiacă structurală
Sotalol	Prelungirea intervalului QT și torsada vârfurilor, bradicardie sinusală

Notă: AV, atrioventricular.

VENIREA FA RECURENTE Deși o strategie optimă pentru ablație nu a fost definită, majoritatea strategiilor ablative încorporează tehnici de izolare a prelungirilor musculare atriale ce pătrund în venele pulmonare; aceste prelungiri musculare au fost identificate ca sediul majorității focarelor declanșatoare care inițiază FA. La pacienții cu FA simptomatică recurentă, terapia ablativă este în prezent considerată o alternativă la tratamentul farmacologic. Rata de eliminare a FA după ablație prin cateterizare este

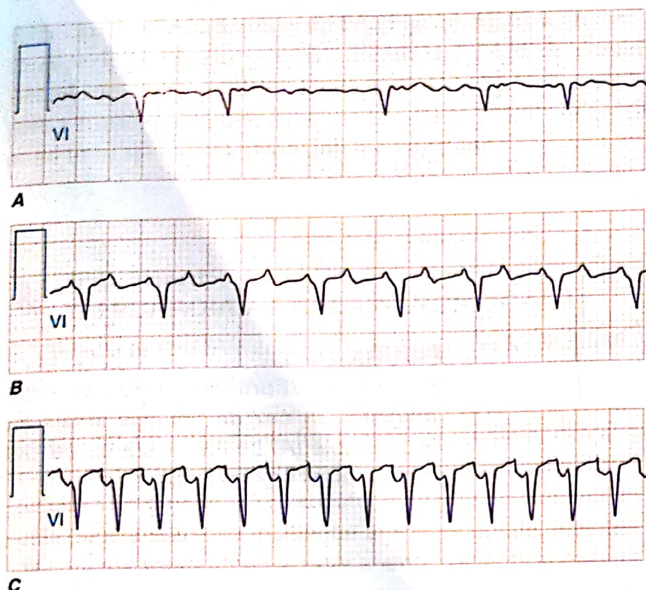


FIGURA 16-5
Tranziția fibrilației atriale (*A*) către flutter atrial „lent" în cursul terapiei farmacologice antiaritmice. (*B*) În cursul efortului fizic s-a produs un răspuns ventricular rapid cu conducere atrioventriculară 1:1, care a condus la (*C*) apariția simptomelor (amețeală).

50-80%, în funcție de vechimea FA, iar unii dintre pacienții care continuă să aibă FA devin responsivi la medicamente care înainte de procedură erau ineficace.

Terapia ablativă prin cateterizare este promițătoare inclusiv pentru pacienții cu forme mai persistente de FA, chiar pentru cei cu dilatație atrială severă. Dacă eficacitatea ei va fi confirmată de alte studii clinice, aceasta ar putea deveni o alternativă importantă la tratamentul prin ablația fasciculului His urmată de montarea unui stimulator. Complicațiile posibile ale procedurii de ablație atrială stângă, deși au incidență scăzută (în general 2-4%), includ stenoză de venă pulmonară, fistulă atrio-esofagiană, evenimente embolice sistemice și perforație/tamponadă.

Ablația chirurgicală a FA se realizează de obicei concomitent cu o altă intervenție chirurgicală la nivel valvular sau coronarian și doar rareori ca procedură individuală. Procedura Cox-Maze urmărește întreruperea tuturor circuitelor de macroreintrare care s-ar putea dezvolta la nivelul atriilor, fiind astfel împiedicată capacitatea atriilor de a fibrila. Pentru a simplifica operația, inciziile multiple realizate în cursul procedurii tradiționale Cox-Maze au fost înlocuite cu trasee liniare de ablație și izolarea venei pulmonare, folosind diverse surse de energie.

Severitatea simptomelor de FA și dificultățile de control al frecvenței și/sau al ritmului cardiac cu terapie farmacologică sunt elementele care dictează strategia terapeutică optimă pentru FA. La fel ca în cazul abordării pentru controlul farmacologic al ritmului, în caz de ablație (prin cateterizare sau chirurgicală) se recomandă o atitudine prudentă dacă se dorește oprirea terapiei anticoagulante. Până la publicarea unor indicații clare este indicată monitorizarea atentă prin ECG a pacienților în scopul depistării FA asimptomatice, mai ales la cei cu multipli factori de risc pentru accident vascular cerebral. Dacă auriculul atrial stâng a fost extirpat chirurgical, atunci pragul pentru oprirea tratamentului anticoagulant ar trebui coborât. În general, după ablația prin cateterizare sau chirurgicală a FA, terapia antiaritmică poate fi oprită. Însă la pacienți selectați, pentru controlul satisfăcător al FA, după intervenția de ablație poate fi necesară continuarea administrării de medicamente antiaritmice care inițial nu erau eficace.

FLUTTER ATRIAL ȘI TAHICARDII ATRIALE MACROREINTRANTE

Aritmiile macroreintrante implică miocardul atrial și sunt denumite colectiv FLA. Termenii *FLA* și *TA macroreintrantă* sunt utilizați adeseori interschimbabil, ambii indicând o sursă nelocalizată a unei aritmii atriale. Circuitul tipic al formei celei mai frecvente de FLA descrie un traseu circular în sens orar sau antiorar la nivelul atriului drept, în jurul inelului valvular tricuspidian. Limita posterioară a circuitului drept de FLA este reprezentată de crista terminalis, creasta lui Eustachio și deschiderile venelor cavă inferioară și cavă superioară. Circuitul antiorar drept de FLA se regăsește în aproximativ 80% dintre cazurile de FLA cu activare în direcție superioară a septului interatrial și se manifestă sub forma unui traseu zimțat pe traseele ECG corespunzătoare derivațiilor II, III și aVF. Rotația orară a aceluiași circuit atrial drept produce unde P predominant pozitive în derivațiile II, III și aVF (Fig. 16-4). Poate apărea și FLA macroreintrant stâng, însă mult mai rar. Acest tip de aritmie poate fi consecința procedurilor ablative (chirurgicale sau prin cateterizare) care creează bariere anatomice extinse sau determină încetinirea conducerii la nivelul atriului stâng, în special în jurul inelului valvular mitral. Forme atipice de FLA sau TA macroreintrantă pot apărea și în jurul liniilor de incizie practicate în cursul operațiilor pentru corectare de valvulopatii sau anomalii congenitale, precum și în jurul zonelor extinse de fibroză atrială.

FLA drept clasic sau tipic se caracterizează prin frecvență atrială 260-300 bătăi/minut și răspuns ventricular în raport 2:1, adică 130-150 bătăi/minut. În caz de boală de conducere atrială severă și/sau tratament farmacologic antiaritmic, frecvența atrială poate scădea la < 200 bătăi/minut. În acest context răspunsul ventricular devine uneori foarte rapid (raport 1:1), mai ales în cursul efortului fizic, cu apariția unor efecte adverse hemodinamice (Fig. 16-5). Formele atipice de FLA sau TA macroreintrantă, asociate cu antecedente de incizii chirurgicale și fibroză atrială, se caracterizează prin predictibilitate mai redusă în ceea ce privește frecvența atrială și probabilitate mai mare de a genera frecvențe atriale mai mici, aflate într-un interval ce se suprapune cu intervalul frecvențelor observate la pacienții cu TA focală (p. 159).

Deoarece la pacienții spitalizați se monitorizează de obicei activitatea electrică a cordului în derivația V_1, FA cu unde ample (*coarse FA*) poate fi diagnosticată greșit ca FLA.

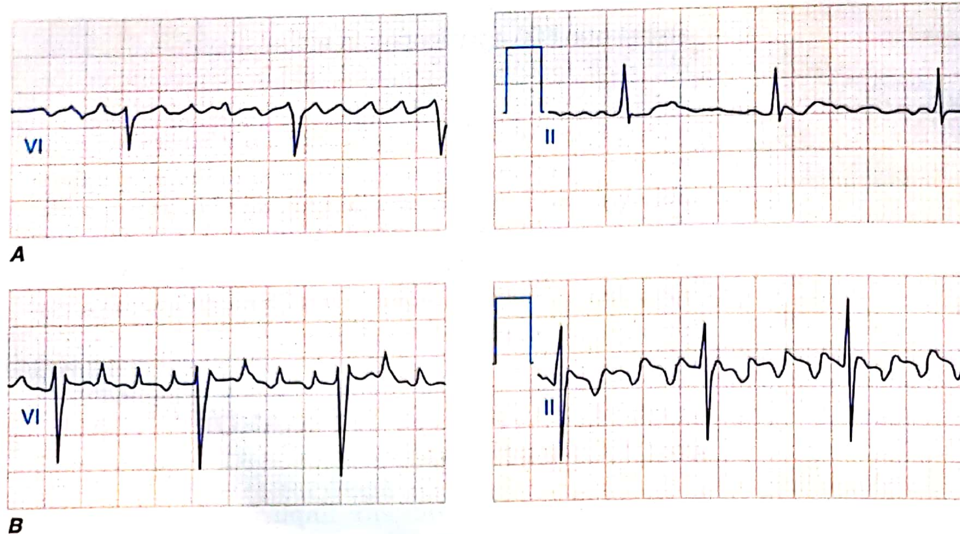


FIGURA 16-6
Flutter atrial/fibrilație atrială. Aspectul înregistrat în caz de fibrilație atrială cu unde ample (*A*) contrastează cu cel din flutterul atrial organizat (*B*).

Aceasta se poate întâmpla deoarece atât în FLA drept tipic, cât și în FA cu unde ample, crista terminalis din atriul drept poate funcționa ca barieră anatomică eficace. La nivelul peretelui liber al atriului drept, a cărui depolarizare electrică se înregistrează cel mai bine la suprafața corpului în derivația V_1, în ambele afecțiuni se poate observa un front de undă uniform al activării atriale. Frecvența activării atriale este mult mai rapidă în FA și întotdeauna se constată că intervalele de activare atrială sunt variabile, unele dintre acestea (măsurate între unde P bine definite) fiind < 200 ms (**Fig. 16-6**). Evaluarea traseelor ECG corespunzătoare celorlalte derivații conduce la identificarea depolarizării atriale dezorganizate care caracterizează FA. Adeseori, la un anumit pacient FA poate alterna cu FLA, iar mai rar se întâmplă ca unul dintre atrii să fie afectat de FA și celălalt de FLA, fapt care face diferențierea mai dificilă.

℞ Tratament: FLUTTERUL ATRIAL

Din cauza frecvenței ventriculare regulate rapide care se anticipează a fi asociată cu FLA, precum și a lipsei de răspuns la terapie farmacologică pentru încetinirea frecvenței ventriculare, pacienții sunt tratați adeseori prin cardioversie folosind curent continuu. Activitatea organizată din flutterul atrial poate fi oprită de obicei prin cardioversie externă cu energie joasă (50-100 J). Riscul de evenimente tromboembolice asociate cu FLA tipic este înalt, astfel încât tratamentul anticoagulant ar trebui condus la fel cum a fost descris pentru pacienții cu FA (p. 153).

Pacienții asimptomatici cu FLA pot dezvolta simptome de insuficiență cardiacă secundară disfuncției VS severe induse de tahicardie. La toți pacienții trebuie depuse eforturi pentru controlul farmacologic al frecvenței ventriculare sau pentru restaurarea ritmului sinusal. Controlul frecvenței cardiace cu blocante ale canalelor de calciu (diltiazem sau verapamil), beta-blocante și/sau digoxină poate fi dificil. Chiar și încetinirea mai puternică a conducerii AV – cum ar fi un răspuns AV cu raport 4:1 – poate fi doar tranzitorie și este ușor depășită când pacientul depune efort fizic sau resimte stres emoțional. Din cauza frecvenței ventriculare care în mod tipic este mai rapidă, FLA este de obicei mai greu tolerat decât FA.

La pacienți selectați cu risc anestezic înalt, este indicat a se încerca o cardioversie farmacologică folosind procainamidă, amiodaronă sau ibutilidă. Terapia antiaritmică poate de asemenea amplifica eficacitatea cardioversiei cu curent continuu și facilitează menținerea ritmului sinusal după cardioversie. Ratele de recurență a FLA la pacienți în cazul cărora s-a încercat controlul ritmului folosind doar tratament farmacologic depășesc 80% la 1 an.

Se pare că la pacienții cu FLA recurent terapia ablativă prin cateterizare este eficace. În cazul FLA drept tipic, realizarea unei linii de ablație istmică de la inelul valvei tricuspide până la deschiderea venei cave inferioare poate elimina flutterul definitiv, rata de succes anticipată fiind > 90% în majoritatea centrelor cu experiență. La pacienții cu tahicardie atrială macroreintrantă sau cu FLA apărut în contextul existenței unor incizii chirurgicale anterioare sau a unor arii de fibroză atrială, este necesară cartografierea detaliată a circuitului de aritmie pentru a putea determina cea mai bună strategie ablativă de întrerupere a acestui circuit. La pacienți selectați cu FA și FLA drept tipic, tratamentul farmacologic ajută la prevenirea FA, dar nu și a FLA. În cazul unor astfel de pacienți, terapia hibridă folosind agenți antiaritmici cuplați cu ablație de istm atrial drept poate conduce la controlul FA și FLA.

TAHICARDIE ATRIALĂ MULTIFOCALĂ

TA multifocală (TAM) este tipul de tahicardie ce apare în mod caracteristic la pacienții cu boală pulmonară semnificativă. Ritmul atrial se caracterizează prin cel puțin trei tipuri diferite de morfologii ale undei P și adeseori prin cel puțin trei valori ale intervalului PR, iar frecvențele atrială și ventriculară sunt în mod tipic cuprinse între 100 și 150 bătăi/minut. Prezența liniei izoelectrice (de referință

diferențiază această aritmie de FA (Fig. 16-4). Absența oricărei perioade de ritm sinusal diferențiază TAM de ritmul sinusal întrerupt de CPA frecvente, însă această distincție pare a fi irelevantă, deoarece manifestările descrise corespund unui spectru electrofiziologic continuu.

℞ Tratament: TAHICARDIA ATRIALĂ MULTIFOCALĂ

Terapia pentru TAM ar trebui orientată către ameliorarea bolii de bază, care de obicei – însă nu întotdeauna – este o afecțiune pulmonară cronică obstructivă sau restrictivă. Tratamentul cu verapamil (un blocant al canalelor de calciu) ar putea fi, de asemenea, benefic. Folosirea cu judicioziтate a flecainidei sau a propafenonei este de asemenea utilă pentru scăderea incidenței aritmiilor atriale. Înainte de inițierea administrării acestor agenți, pacienții ar trebui evaluați pentru a depista o eventuală disfuncție ventriculară semnificativă sau boală coronariană. Amiodarona în doză mică ajută, de asemenea, la controlul aritmiei și totodată are toxicitate pulmonară mai mică decât la doze standard.

TAHICARDII ATRIALE FOCALE

Cele două mecanisme generale ale TA focale pot fi diferențiate pe baza observațiilor efectuate la momentul inițierii TA și prin evaluarea răspunsului la adenozină. *TA automată* debutează cu o perioadă de „încălzire" care durează 3-10 cicluri cardiace și frecvența ei scade de asemenea progresiv înainte de a se termina. Răspunde la adenozină nu doar prin apariția semnelor de bloc AV, ci și prin scăderea progresivă a frecvenței atriale, urmată de terminarea tahicardiei. TA automată poate fi adeseori inițiată prin administrare de izoproterenol în perfuzie. Prima undă P a tahicardiei are aceeași morfologie ca undele care urmează. Unele forme de TA pot fi declanșate sau provocate de stimulare atrială în salvă, însă nu pot fi inițiate în mod consecvent prin stimulare atrială programată.

Prin contrast, dovezile care susțin diagnosticul de TA focală prin reintrare includ inițierea tahicardiei prin stimulare atrială programată sau după bătăi premature spontane. Unda P care inițiază tahicardia are în mod caracteristic morfologie diferită de undele P înregistrate în cursul TA susținute. Răspunsul la adenozină la pacienții cu TA reintrantă constă în apariția blocului AV, dar de obicei frecvența cardiacă nu scade și tahicardia nu se remite. Majoritatea TA focale apărute la pacienții fără afectare cardiacă structurală au originea în focare anatomice specifice. Aceste focare sunt situate la nivelul proeminențelor anatomice (de exemplu, crista terminalis, inelele valvulare sau limbul fosei ovale). TA au originea și la nivelul prelungirilor musculare asociate cu venele cardiace (de exemplu, VCS, sinusul coronar și venele pulmonare). După cum s-a precizat, descărcările repetitive ale acestor focare reprezintă elementul declanșator al FA/TA la majoritatea pacienților.

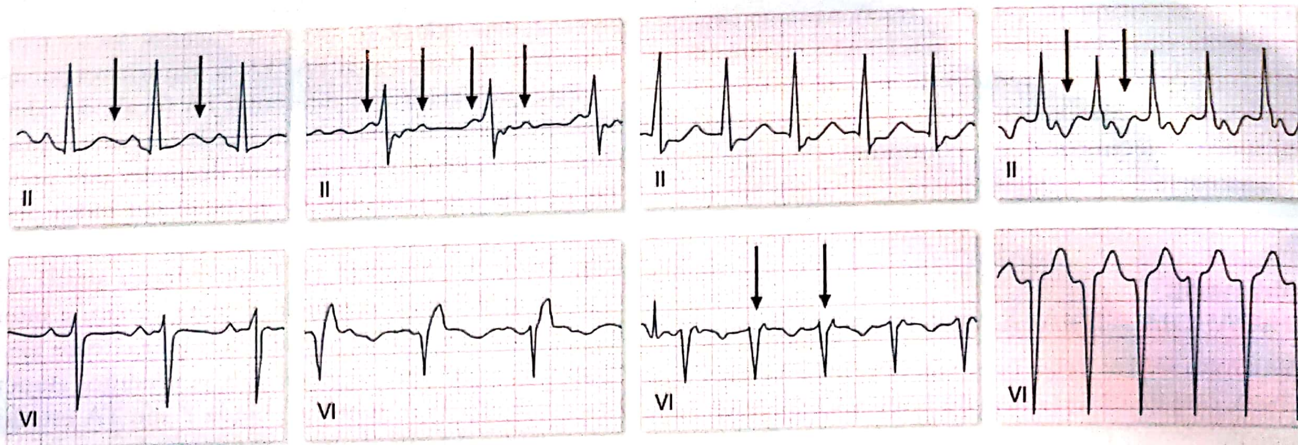
Este important a se diferenția TA focale de tahicardiile reintrante în al căror circuit este încorporat și nodul AV (**Fig. 16-7**). Principalul element distinctiv este persistența TA în prezența blocului AV spontan sau indus prin masajul sinusului carotidian ori administrare de adenozină (Fig. 16-4). La pacienții cu TA activitatea atrială este cea care controlează ventriculele și toate variațiile intervalului PP sunt însoțite de variații corespunzătoare ale intervalului RR; în plus, raportul V-A se modifică atunci când frecvența atrială se schimbă. Unda P din TA este în mod caracteristic diferită de unda P sinusală (normală), iar dacă nu există o întârziere semnificativă a conducerii prin nodul AV, atunci intervalul PR este mai scurt decât intervalul RP măsurat când există un raport de conducere 1:1 între atrii și ventricule (Fig. 16-7).

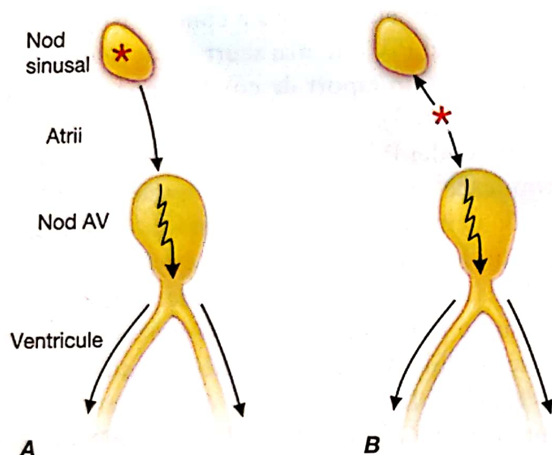
Morfologia undei P în TA depinde de localizarea focarului anatomic de origine. În afara încercării de inducție a blocului AV pentru a stabili diagnosticul de TA, analiza morfologiei undei P pe traseele ECG cu 12 derivații ajută la excluderea următoarelor diagnostice: reintrare în nodul AV, tahicardie reintrantă mediată de prezența unui tract care ocolește nodul AV sau tahicardie sinusală fiziologică sau inadecvată (Fig. 16-7).

Diferențierea ECG între TA focală automată sau microreintrantă și TA macroreintrantă sau FLA atipic nu este întotdeauna posibilă. Deși TA focale susținute sunt în general mai lente, intervalele de frecvență atrială în general se suprapun. În cazul TA focale – mai frecvente în absența afectării cardiace structurale – se observă de obicei fragmente de linie izoelectrică între undele P, pe când în cazul TA macroreintrante activarea atrială este continuă și în general nu există linie izoelectrică între undele P. La pacienții cu antecedente de intervenții chirurgicale la nivel atrial trebuie suspectată implicarea unui mecanism de macroreintrare. Aceste diferențieri au importanță relativ redusă în ceea ce privește tratamentul acut, dar trebuie ținut cont de ele când se planifică strategiile ablative și se evaluează prognosticul (p. 156-157).

℞ Tratament: TAHICARDIA ATRIALĂ

Tratamentul farmacologic al TA este în general abordat la fel ca cel pentru FA și FLA. Dacă frecvența ventriculară este rapidă, se administrează agenți care încetinesc conducerea prin nodul AV. Administrarea IV de procainamidă sau amiodaronă poate termina tahicardia. În cazul tahicardiilor care nu răspund la terapie farmacologică se poate face cardioversie electrică. În mod tipic, tratamentul anticoagulant înainte de tratament nu este necesar decât dacă există semne de dilatație atrială severă, diametru atrial stâng > 5 cm cu risc crescut de FA și/sau antecedente de FA paroxistică coincidentă. Majoritatea TA focale pot fi tratate ușor prin ablație prin cateterizare. La pacienți care nu răspund la terapie farmacologică sau care nu doresc tratament cronic,





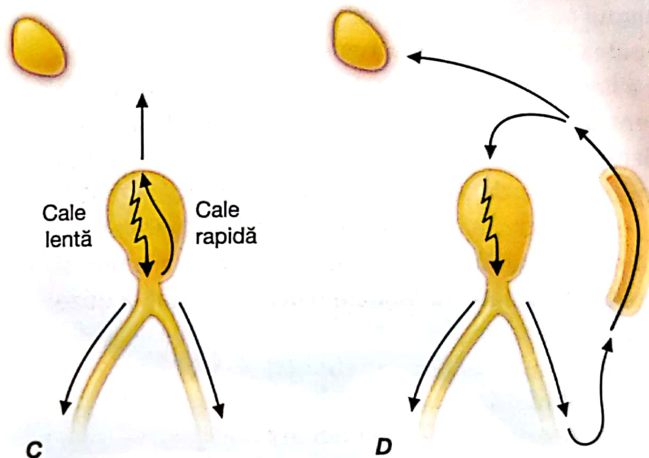


FIGURA 16-7
Tipar de activare atrială și ventriculară și raportul caracteristic între unda P și complexul QRS, pe trasee înregistrate în derivațiile II și V_1 în cursul unor episoade de tahicardie supraventriculară regulată. ***A***. Tahicardie sinusală. ***B***. Tahicardie atrială cu originea într-un focar atrial apical. ***C***. Reintrare în nodul atrioventricular. ***D***. Tahicardie supraventriculară ortodromică mediată de prezența unei căi accesorii.

această opțiune ar trebui luată în considerare (rata de vindecare anticipată fiind 90%). Localizarea focarului TA la nivel para-Hisian sau în atriul stâng crește ușor riscul asociat cu procedura, iar din acest motiv înainte de intervenție trebuie depuse eforturi pentru a determina originea probabilă a TA pe baza analizei morfologiei undelor P pe traseele ECG cu 12 derivații.

TAHICARDII NODALE AV

Tahicardii nodale AV prin reintrare

TNAVR este cea mai frecventă formă de TSV paroxistică regulată. Apare mai frecvent la femei decât la bărbați și de obicei se manifestă între a doua și a patra decadă de viață. În general, deoarece TNAVR apare în absența afectării cardiace structurale, aceasta este de obicei bine tolerată. În prezența hipertensiunii arteriale sau a altor forme de boală cardiacă structurală care limitează umplerea ventriculară, pacienții pot prezenta hipotensiune sau sincopă.

TNAVR apare din cauza prezenței a două căi electrofiziologice distincte pentru conducerea impulsului, aflate în sincițiul complex de fibre musculare care alcătuiesc nodul AV. Calea rapidă localizată în partea superioară a nodului are perioadă refractară mai lungă, în timp ce calea aflată în porțiunea inferioară a nodului AV se caracterizează prin conducere mai lentă și perioadă refractară mai scurtă. Ca urmare a neomogenităților de conducere și refractaritate, în urma stimulării premature poate apărea un circuit de reintrare. Deși conducerea se realizează pe ambele căi în ritm sinusal, doar conducerea pe calea rapidă se manifestă și ca urmare intervalul PR este normal. CPA produse într-un interval de cuplare critic sunt blocate pe calea rapidă din cauza perioadei refractare mai lungi, dar sunt conduse încet pe calea mai lentă. Când conducerea este încetinită suficient de mult, excitabilitatea căii rapide blocate se reface și atriile pot fi activate ascendent pe calea rapidă, astfel încât circuitul se închide. Activarea repetitivă (descendent pe calea lentă și ascendent pe calea rapidă) produce tabloul tipic de tahicardie nodală AV prin reintrare.

Manifestări ECG ale TNAVR

CPA care inițiază TNAVR este urmat în mod caracteristic de un interval PR lung ce corespunde conducerii pe calea lentă. TNAVR apare de obicei ca tahicardie c[u] complexe QRS înguste și frecvențe 120-250 bătăi/min[ut]. Tiparul undelor QRS-P asociat formei tipice de TNAV[R]

este foarte caracteristic și indică activarea simultană a atriilor și a ventriculelor de către impulsurile care străbat circuitul nodal AV de reintrare. Unda P este frecvent suprapusă cu complexul QRS și nu poate fi observată sau deformează porțiunea inițială ori terminală a complexului QRS (Fig. 16-7). Deoarece activarea atrială are originea în nodul AV, depolarizarea atrială retrogradă va genera o deflexiune negativă.

Ocazional, TNAVR apare după activare în sens invers, cu conducere descendentă pe calea rapidă și ascendentă pe calea lentă. Această formă de TNAVR este întâlnită mult mai lent și produce intervale RP lungi în cursul episoadelor de tahicardie, cu undă P negativă în derivațiile II, III și aVF. Această formă atipică de TNAVR este declanșată mai ușor de stimularea ventriculară.

℞ Tratament: TAHICARDIA NODALĂ AV PRIN REINTRARE

TRATAMENT ACUT Tratamentul acționează prin modificarea conducerii prin nodul AV. Stimularea vagală – precum cea produsă de manevra Valsalva sau de masajul sinusului carotidian – poate încetini suficient de mult conducerea prin nodul AV pentru a termina TNAVR. La pacienții în cazul cărora manevrele fizice nu opresc tahiaritmia, acest obiectiv poate fi atins adeseori prin administrare de adenozină 6-12 mg IV. Administrarea intravenoasă de beta-blocante sau blocante ale canalelor de calciu ar trebui considerată o opțiune de linia a doua. În caz de afectare hemodinamică, tahiaritmia poate fi terminată prin cardioversie sincronă cu unda R folosind curent continuu de energie 100-200 J.

PREVENIRE Profilaxia se realizează cu medicamente care încetinesc conducerea pe calea lentă anterogradă (de exemplu, digitală, beta-blocante sau blocante ale canalelor de calciu). La pacienții cu antecedente de TNAVR indusă de efort, tratamentul cu beta-blocante elimină frecvent simptomele. În cazul celor care nu răspund la terapie farmacologică orientată către modificarea proprietăților căii lente anterograde, poate fi luat în considerare tratamentul cu agenți antiaritmici din clasele IA sau IC, care schimbă conducerea pe calea rapidă.

Ablația prin cateterizare, efectuată cu scopul eliminării sau al modificării conducerii pe calea lentă, este foarte eficace pentru eliminarea permanentă a TNAVR. Această procedură ar trebui luată în considerare la pacienții cu TNAVR cronică ce produce simptome semnificative sau frecvențe cardiace > 200 bătăi/minut, precum și la cei care nu doresc tratament farmacologic cronic. Ablația prin cateterizare vindecă reintrarea nodală AV în > 95% din cazuri. Riscul de bloc AV care necesită montarea unui stimulator permanent este de aproximativ 1% în cazul procedurii ablative. Când calea lentă se află aproape de porțiunea compactă a nodului AV, acest risc poate fi redus și mai mult prin folosirea unor tehnici de crioablație.

Tahicardii joncționale AV

Acestea pot apărea de asemenea în contextul automatismului normal amplificat, al automatismului anormal sau al activității declanșate. Tahicardiile de acest tip pot fi asociate sau nu cu conducere retrogradă la nivel atrial, iar undele P apar disociate sau sunt conduse intermitent și activează precoce joncțiunea. Aceste aritmii apar ca manifestare a tonusului adrenergic crescut, a efectului medicamentelor la pacienții cu disfuncție de nod sinusal sau după o procedură ablativă (chirurgicală sau prin cateterizare). Aritmia poate fi de asemenea o manifestare a toxicității digoxinei. Cea mai frecventă manifestare a intoxicației cu digoxină este regularizarea bruscă a răspunsului la FA. Tahicardia joncțională secundară toxicității digoxinei nu se caracterizează de obicei prin conducere retrogradă. Activitatea sinusală poate apărea disociată sau poate determina captarea intermitentă a bătăilor, cu interval PR lung. Când frecvența este > 50 bătăi/minut și < 100 bătăi/minut se aplică termenul ritm joncțional accelerat. Ocazional, ritmurile automate sunt mimate de TNAVR fără conducere atrială. Evenimentele declanșatoare asociate cu debutul tahicardiei pot oferi informații cu rol diagnostic. Inițierea tahicardiei în absența unei extrasistole atriale, cu accelerarea progresivă a frecvenței, sugerează existența unui focar de automatism.

℞ Tratament: TAHICARDIILE JONCȚIONALE ATRIOVENTRICULARE

Tratamentul tahicardiilor joncționale automate/declanșate este orientat către diminuarea stimulării adrenergice și combaterea toxicității digoxinei (dacă este cazul). Terapia cu digoxină poate fi oprită când există suspiciune de intoxicație, iar dacă tahicardia produce simptome semnificative și există indicație de terminare a acesteia, se pot administra fragmente de anticorpi cu specificitate pentru digoxină. Tahicardia joncțională secundară automatismului anormal poate fi tratată farmacologic cu beta-blocante. Se poate face și o încercare terapeutică cu un agent antiaritmic din clasele IA sau IC. Pentru tahicardie joncțională automată refractară se poate practica ablație focală prin cateterizare, însă procedura se asociază cu risc crescut de bloc AV.

TAHICARDII ASOCIATE CU CĂI AV ACCESORII

Tahicardiile asociate cu căi accesorii (CA) între atrii și ventricule se caracterizează de obicei prin complexe QRS cu morfologie normală și intervale RP scurte sau lungi.

 Trebuie avute în vedere în cadrul diagnosticului diferențial al altor tahicardii cu complexe înguste. Un aspect important este acela că majoritatea tahicardiilor asociate cu CA au ca substrat un circuit de macroreintrare extins care include ventriculele (Fig. 16-7). Prin urmare, încadrarea acestor aritmii în categoria celor „supraventriculare" nu este potrivită și trebuie discutate separat.

CA conduc impulsurile de obicei cu viteză rapidă atât în sens anterograd, cât și retrograd. În absența unei CA, impulsul sinusal activează ventriculele circulând prin nodul AV și sistemul His-Purkinje, iar intervalul PR are 120-200 ms. Când o CA anterogradă este prezentă, impulsul sinusal ocolește nodul AV și poate activa rapid ventriculele cauzând preexcitație ventriculară. Intervalul PR în acest caz are durată mai mică decât în mod normal. În plus, din cauza activării ventriculare inițiale realizate prin conducere musculară și nu prin propagare rapidă la nivelul sistemului His-Purkinje, porțiunea inițială a complexului QRS este alungită și se înregistrează sub forma „undei delta". La pacienții cu ritm sinusal, aspectul restului complexului QRS este consecința fuziunii dintre frontul de activare ventriculară cu originea în rețeaua Purkinje și frontul de undă care continuă să se propage pornind de la locul unde se termină CA (**Fig. 16-8**). Elementele care indică preexcitație ventriculară sunt prezența în ritm sinusal a unui interval PR scurt și a undei delta.

De cele mai multe ori, CA unesc atriul stâng cu ventriculul stâng; alte CA sunt localizate în porțiunea posterioară a septului, în peretele drept liber și în porțiunea anterioară a septului. De obicei, CA cu origine atrială se inseră în miocardul ventricular adiacent. Însă uneori căile accesorii – mai ales cele cu originea în atriul drept – se pot insera într-o zonă aflată la distanță de șanțul AV, la nivelul fasciculelor. Aceste căi sunt de obicei mai lungi, conduc impulsurile mai lent și sunt numite *căi accesorii atriofasciculare*. O caracteristică specifică numai CA atriofasciculare este tendința la conducere anterogradă decrementară.

Pot exista și alte căi accesorii, care unesc nodul AV cu fasciculele. Acestea sunt numite *fibre Mahaim* și pe traseele ECG determină înregistrarea unor intervale PR normale și a undei delta.

Pacienții cu preexcitație simptomatică și sindrom WPW prezintă de obicei tahicardii macroreintrante sau răspuns rapid la FA (Fig. 16-8). Cea mai frecventă formă de tahicardie macroreintrantă asociată cu sindrom WPW este numită *reintrare AV ortodromică*. Activarea ventriculară se produce prin nodul AV și sistemul His-Purkinje. Impulsul revine (reintră) apoi în atrii prin conducere retrogradă pe CA. Circuitul de reintrare apare din cauza neomogenităților de conducere și a refractarității CA și a nodului AV normal.

În mod caracteristic, CA are conducere mai rapidă și perioadă refractară mai lungă decât nodul AV. CA tipice nu prezintă conducere anterogradă decrementară. Un CPA poate bloca CA și poate fi condus suficient de lent (sau decrementar) prin nodul AV pentru a permite recuperarea CA, astfel încât atriile să fie activate prin conducere retrogradă pe CA (Fig. 16-7). Această activare retrogradă a atriilor prin CA este numită *bătaie ecou*. Dacă tiparul se repetă apare o tahicardie. Rareori, circuitul de reintrare poate fi inversat și impulsul ajunge la ventricule prin CA și este condus retrograd la atrii prin sistemul His-Purkinje și nodul AV; această situație este numită *reintrare AV antidromică* și/sau *macroreintrare cu preexcitație* și se caracterizează prin faptul că activarea ventriculară are originea în totalitate la locul de inserție al CA. Deși rară, recunoașterea TSV antidromice este importantă. Patternul ECG în cursul acestei tahicardii mimează TV cu originea într-un focar aflat la locul inserției ventriculare a CA. Prezența unui nivel similar sau mai mic de preexcitație evidentă în ritm sinusal reprezintă un indiciu diagnostic valoros.

Al doilea tip de aritmie asociată cu sindromul WPW (și cu severitate mai mare) este FA cu conducere rapidă. Aproape 50% din pacienții cu semne de prezență a unor CA sunt predispuși la episoade de FA. La cei cu conducere anterogradă rapidă de la atrii la ventricule prin CA, aceasta din urmă poate conduce cu mare viteză impulsurile produse în FA și ca urmare frecvența ventriculară crește mai mult decât în cazul în care conducerea s-ar realiza normal prin nodul AV. Frecvențele ventriculare rapide pot compromite statusul hemodinamic al pacientului și pot chiar precipita FV. Tiparul QRS în cursul FA la pacienții cu preexcitație manifestă poate fi foarte bizar și se poate modifica de la o bătaie la alta din cauza variabilității în ce

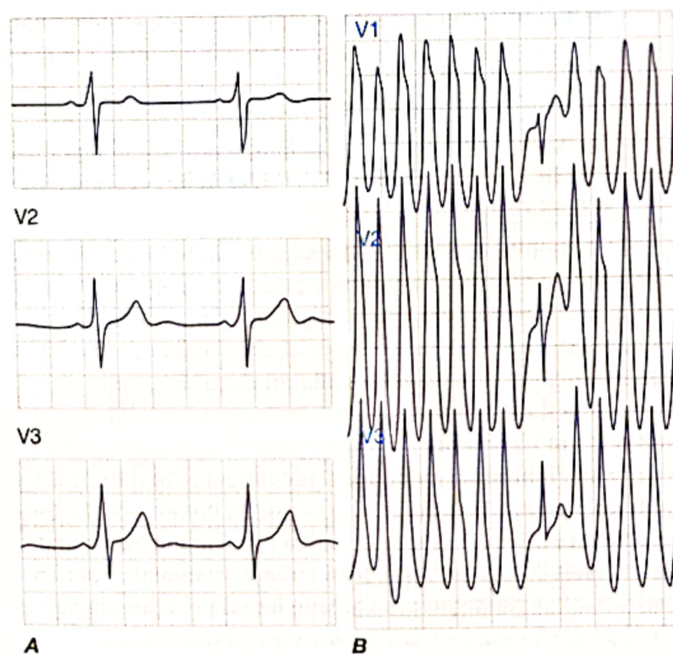


FIGURA 16-8

A. Trasee înregistrate în derivațiile V_1-V_3 la un pacient cu ritm sinusal, pe care se observă semne de sindrom Wolff-Parkinson-White (interval PR scurt și undă delta). ***B.*** În cursul fibrilației atriale impulsurile sunt conduse rapid la ventricule și apare tahicardie cu complexe QRS largi și neregularitate accentuată a răspunsului ventricular și a morfologiei complexului QRS.

ce privește gradul de fuziune dintre activarea anormală și activarea normală pe calea nodului AV (Fig. 16-8).

CA ascunse

La aproximativ 50% dintre pacienții cu CA impulsurile nu sunt conduse anterograd pe această cale; însă conducerea retrogradă se menține. Prin urmare, în ritm sinusal prezența CA nu este decelabilă, ci numai în cursul tahicardiei susținute. Existența unei CA ascunse este sugerată de momentul și tiparul activării atriale în cursul tahicardiei: unda P apare în mod tipic rapid după activarea ventriculară, intervalul RP fiind scurt (Fig. 16-7). Deoarece multe CA unesc ventriculul stâng cu atriul stâng, tiparul de activare atrială în cursul tahicardiei produce frecvent unde P negative în derivațiile I și aVL. Prin urmare, circuitul de tahicardie și deci manifestările ECG în cursul tahicardiei cu conducere ortodromică sunt identice la pacienții cu preexcitație manifestă în ritm sinusal și la pacienții cu CA ascunse. Pacienții cu CA ascunse, deși sunt predispuși la episoade de FA, nu sunt la risc pentru dezvoltarea unui răspuns ventricular rapid la FA.

Uneori, conducerea retrogradă pe CA se realizează extrem de lent, astfel încât în cursul tahicardiei se înregistrează intervale RP lungi (*tahicardie cu interval RP lung*). Din cauza prezenței acestei scăderi puternice a vitezei de conducere, diminuarea suplimentară a conducerii, indusă de complexe premature atriale, nu este necesară pentru inițierea tahicardiei. Acești pacienți sunt mai predispuși la episoade frecvente de tahicardie și pot prezenta tahicardie persistentă sau cardiomiopatie VS indusă de tahicardie. Diagnosticarea tahicardiei cu interval RP lung este susținută de tiparul inițierii acesteia și de morfologia undei P. Însă pentru stabilirea clară a diagnosticului este adeseori necesară efectuarea unui studiu electrofiziologic.

℞ Tratament: TAHICARDIILE MEDIATE DE CĂI ACCESORII

Tratamentul acut al tahicardiilor ortodromice macroreintrante mediate de CA este similar cu cel al reintrării nodale AV și are ca obiectiv modificarea conducerii prin nodul AV. Stimularea vagală prin manevră Valsalva sau masaj de sinus carotidian poate încetini suficient de mult conducerea nodală pentru a termina tahicardia atrioventriculară reintrantă (TAVR). Tratamentul farmacologic de primă linie constă în administrare intravenoasă de adenozină 6-12 mg; poate fi eficace și terapia IV cu blocante ale canalelor de calciu (verapamil sau diltiazem) sau beta-blocante. La pacienții cu semne de preexcitație manifestă și FA, obiectivul tratamentului este prevenirea răspunsului ventricular rapid. În situațiile potențial fatale, pentru terminarea FA se recomandă cardioversie cu curent continuu. Dacă nu există risc vital, tratamentul IV cu procainamidă 15 mg/kg în perfuzie 20-30 de minute asigură încetinirea răspunsului ventricular și organizează sau termină FA. Pentru a facilita terminarea FA se poate folosi și ibutilidă. În cursul FA conducerea se realizează uneori rapid atât prin nodul AV, cât și pe CA. Este necesară prudență când se încearcă încetinirea conducerii prin nodul AV folosind digoxină sau verapamil; în caz de administrare IV, aceste medicamente pot chiar să crească brusc frecvența conducerii pe CA, existând astfel riscul de apariție a FV. Digoxina scurtează în mod direct perioada refractară a CA, crescând astfel frecvența ventriculară. Verapamilul acționează indirect prin vasodilatație și creștere reflexă a tonusului simpatic.

Pentru prevenirea recurențelor tahicardiilor reintrante supraventriculare asociate cu CA se poate administra cronic pe cale orală un tratament cu beta-blocante și/sau verapamil ori diltiazem. La pacienții cu semne de FA și răspuns ventricular rapid, precum și la cei cu recurențe ale TSV în ciuda tratamentului cu medicamente care scad conducerea prin nodul AV, ar trebui avută în vedere administrarea unui agent antiaritmic din clasa IA sau IC (de exemplu, chinidină, flecainidă sau propafenonă) în scopul încetinirii conducerii prin CA și al creșterii refractarității acesteia.

La pacienții cu antecedente de TSV simptomatică recurentă, TSV persistentă și frecvențe cardiace > 200 bătăi/minut ar trebui luat puternic în considerare tratamentul folosind ablația prin cateterizare. Această strategie terapeutică ar trebui de asemenea avută în vedere la pacienții cu conducere anterogradă rapidă prin CA sau la care există riscul de apariție a unei astfel de conduceri. S-a dovedit că terapia ablativă are o rată de succes > 95% la pacienți cu sindrom WPW și pare eficace indiferent de vârsta acestora. Riscurile asociate cu terapia ablativă prin cateterizare sunt mici și determinate în principal de localizarea CA. Ablația CA para-Hisiene poate cauza bloc AV, iar ablația CA de la nivelul atriului stâng se asociază cu risc scăzut de fenomene tromboembolice. Aceste riscuri trebuie evaluate în raport cu complicațiile potențial severe pe care le pot dezvolta pacienții cu tahicardii mediate de CA (compromiterea statutului hemodinamic, apariția FV și simptomatologie pronunțată).

Pacienții cu semne de preexcitație ventriculară în absența oricăror antecedente personale de aritmie merită considerație specială. Prima manifestare a aritmiei poate fi un episod de TSV rapidă sau un răspuns rapid potențial fatal la FA (cu toate că în ultimul caz riscul este scăzut și anume < 1%). Pacienții la care se identifică preexcitație intermitentă în cursul monitorizării ECG sau oprirea bruscă a conducerii prin CA în cursul testului de efort au risc scăzut de a dezvolta răspuns rapid (potențial fatal) la FA. Toți ceilalți pacienți ar trebui informați despre riscuri și despre opțiunile terapeutice care pot fi folosite înainte de producerea unui eveniment aritmic.

COMPLEXE PREMATURE VENTRICULARE (CPV)

Datorită originii impulsurilor ventriculare premature în zone aflate la distanță de rețeaua Purkinje, activarea ventriculară se produce lent și complexele QRS sunt largi, având de obicei durată > 140 ms. CPV sunt frecvente și incidența lor crește atât cu vârsta, cât și din cauza prezenței afecțiunilor cardiace structurale. CPV apar cu o anumită periodicitate care a ajuns să fie inclusă în lexiconul electrocardiografiei. *Bigeminismul* descrie o situație în care fiecare bătaie sinusală este urmată de un CPV, iar *trigeminismul* înseamnă că fiecare două bătăi sinusale sunt urmate de un CPV. Este posibil ca CPV să aibă diferite morfologii, situație în care sunt numite *multiforme*. Două CPV succesive sunt denumite *perechi* sau *cuplete*. Trei sau mai multe CPV succesive sunt numite *TV* când frecvența lor este > 100 bătăi/minut. Dacă producerea CPV se termină spontan și numărul acestora este mai mare de trei, aritmia este numită *TV nesusținută*.

CPA cu conducere ventriculară aberantă pot produce de asemenea complexe QRS largi și cu debut precoce. Unda P prematură poate fi uneori dificil de diferențiat de unda T precedentă, iar pentru stabilirea diagnosticului trebuie folosite alte indicii. Tiparul morfologic al complexelor QRS în caz de CPV nu pare a urma regulile formelor tipice de bloc de ramură dreaptă sau stângă, deoarece morfologia QRS depinde de conducerea atrială aberantă și poate fi foarte ciudată. Ocazional, CPV pot avea originea la nivelul rețelei Purkinje ventriculare, caz în care tiparul QRS mimează o situație de conducere aberantă. În general este necesară efectuarea unui ECG cu 12 derivații pentru a identifica modificări morfologice subtile ale complexului QRS și a confirma originea ventriculară a CPV. De cele mai multe ori, CPV sunt asociate cu o „pauză compensatorie completă", adică suma dintre durata complexului QRS dinainte de CPV și complexul QRS următor este egală cu dublul unui interval sinusal normal (Fig. 16-3). În mod tipic, CPV nu este condus la nivel atrial. Dacă este condus, poate să nu ajungă suficient de devreme pentru a reseta nodul sinusal. Prin urmare, activitatea sinusală continuă și frontul de undă anterograd pornit de la nodul sinusal va fi condus mai lent prin nodul AV sau sistemul His-Purkinje din cauza frontului de undă blocat al CPV, sau se poate întâlni cu frontul de undă retrograd atrial. Activitatea sinusală va continua nederanjată, astfel încât următorul complex QRS se va înregistra cu întârziere (Fig. 16-3). Ocazional, CPV se poate produce suficient de precoce pentru a fi condus retrograd la nivel atrial și a reseta nodul sinusal; pauza rezultată în acest caz va fi mai mică decât cea compensatorie normală. CPV care nu influențează impulsul sinusal următor sunt numite *CPV interpolate*. Un focar ventricular ce se descarcă repetitiv la intervale fixe poate produce CPV cu cuplare variabilă, în funcție de frecvența sinusală. Acest tip de focar este numit *focar parasistolic*, deoarece activitatea lui nu pare a fi modulată de activitatea sinusală și de complexul QRS condus. Ectopia ventriculară se înregistrează la intervale fixe caracteristice sau la durate care sunt multipli întregi al acestor intervale. Variabilitatea de cuplare în raport cu complexul QRS și intervalul fix dintre complexele cu origine ventriculară sunt elemente ce oferă informațiile diagnostice necesare pentru identificarea unui focar parasistolic.

℞ Tratament: COMPLEXELE PREMATURE VENTRICULARE

Pragul pentru tratamentul CPV este înalt, iar obiectivul principal al terapiei este eliminarea simptomelor severe asociate cu palpitațiile. CPV suficient de frecvente pot cauza cardiomiopatie reversibilă. Diminuarea funcției VS în contextul bigeminismului ventricular și/sau TV nesusținute ar trebui să ridice suspiciunea diagnosticului de cardiomiopatie reversibilă după controlul aritmiei ventriculare. În absența bolii cardiace structurale, CPV nu par a avea semnificație prognostică. La pacienții cu afectare cardiacă structurală, CPV frecvente și episoadele de TV nesusținută au semnificație prognostică și pot indica risc înalt de moarte subită cardiacă (MSC). Însă niciun studiu nu a dovedit că eliminarea CPV prin terapie antiaritmică scade riscul de deces cauzat de aritmii la pacienții cu afectare cardiacă structurală severă. Terapiile farmacologice care încetinesc conducerea miocardică și/sau amplifică dispersia sau refractaritatea pot de fapt să crească riscul de aritmii potențial fatale (prelungire QT indusă de medicamente și torsada vârfurilor) în ciuda faptului că sunt eficace pentru eliminarea CPV.

RITM IDIOVENTRICULAR ACCELERAT (RIVA)

RIVA desemnează un ritm ventricular caracterizat prin trei sau mai multe complexe produse cu frecvență > 40 bătăi/minut și < 120 bătăi/minut. Se consideră că mecanismul aritmogen care stă la baza RIVA este automatismul anormal. Prin definiție, există un oarecare grad de suprapunere între RIVA și TV „lentă"; ambele ritmuri pot avea frecvențe între 90 și 120 bătăi/minut. Deoarece RIVA este un ritm benign având alte implicații terapeutice, este justificat efortul de a-l diferenția de TV „lentă". Caracteristicile RIVA sunt debutul și finalul progresive, precum și variabilitatea lungimii ciclurilor cardiace. În mod tipic este o aritmie de scurtă durată, autolimitată. RIVA poate apărea în absența oricărei afectări structurale a cordului, dar adeseori este prezent la pacienții cu infarct miocardic acut, intoxicație cu cocaină, miocardită acută sau intoxicație cu digoxină, precum și după intervenții chirurgicale cardiace. Există și forme susținute de RIVA, în special în context

infarctului miocardic și postoperatoriu. Pacienții cu RIVA susținut pot manifesta insuficiență hemodinamică din cauza pierderii sincronismului AV. Pacienții cu infarct VD cauzat de o ocluzie proximală de arteră coronară dreaptă sunt cei mai susceptibili la bradiaritmii asociate și la consecințele hemodinamice ale RIVA. În aceste situații, accelerarea frecvenței atriale – prin administrare cu prudență de atropină sau prin stimulare atrială – reprezintă o opțiune terapeutică importantă, care trebuie avută în vedere.

TAHICARDIE VENTRICULARĂ

Tahicardia ventriculară are originea distal de fasciculul His și frecvență > 100 bătăi/minut; în majoritatea cazurilor frecvența cardiacă este > 120 bătăi/minut. Există și cazuri de TV susținută cu frecvențe < 120 bătăi/minut sau chiar < 100 bătăi/minut, mai ales la pacienții tratați cu medicamente antiaritmice care scad frecvența cardiacă. Din cauza suprapunerii intervalului de frecvențe cu cel care caracterizează RIVA, pentru diferențierea celor două forme de tahicardie se utilizează inclusiv particularitățile ECG ale aritmiilor și circumstanțele clinice în care acestea au apărut. TV susținută lentă este puțin probabil a se manifesta prin creștere progresivă a frecvenței cardiace și oscilații puternice ale duratei ciclurilor cardiace (cum se întâmplă de obicei în RIVA), iar totodată este mai probabil să apară la pacienții cu infarct vechi sau cardiomiopatie cronică (și mai rar întâlnită la persoane cu infarct miocardic acut sau miocardită acută). Este evident că există un grad semnificativ de suprapunere între particularitățile celor două tipuri de aritmie. În mod tipic, TV lentă poate fi inițiată prin stimulare programată și are ca substrat un circuit amplu de macroreintrare, localizat la nivelul miocardului afectat în mod cronic (circuit prin care conducerea se realizează mult mai lent decât în mod normal).

Complexele QRS în cursul TV pot fi uniforme (monomorfe) sau pot varia de la o bătaie la alta (polimorfe). TV polimorfă înregistrată la pacienții cu interval QT lung în cursul ritmului de referință este numită de obicei *torsada vârfurilor* (*TdP*). Aspectul ECG al TV polimorfe asociate cu prelungirea intervalului QT se caracterizează prin oscilații ample în jurul liniei izoelectrice în majoritatea derivațiilor, mimând punctele de schimbare a direcției în cursul tricotatului (**Fig. 16-9**).

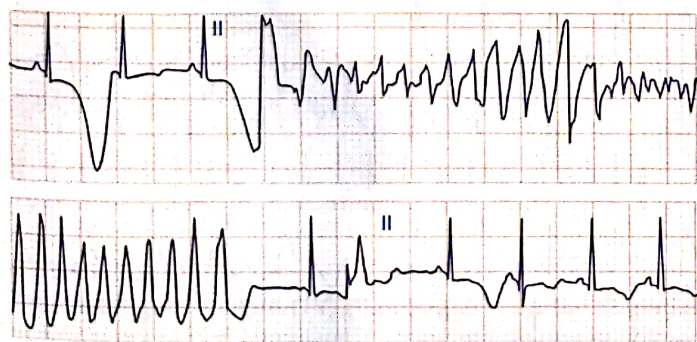


FIGURA 16-9
Ritm sinusal cu interval QT lung și aritmia ventriculară polimorfă numită torsada vârfurilor. În ritm sinusal sunt prezente variații marcante ale undei T.

TV monomorfă sugerează prezența unui focar stabil de tahicardie (în absența afectării cardiace structurale) sau a unui focar anatomic fix care permite formarea unui circuit de reintrare stabil (la pacienții cu boală cardiacă structurală). TV monomorfă este un fenomen cu un grad relativ înalt de reproductibilitate și recurență și poate fi inițiată prin stimulare ventriculară programată. Prin contrast, TV polimorfă sugerează un proces mai dinamic și/sau mai instabil și prin natura ei este mai puțin reproductibilă. TV polimorfă poate fi cauzată de ischemie acută, miocardită sau variații dinamice ale intervalului QT și ale refractarității ventriculare. TV polimorfe nu pot fi declanșate în mod consecvent prin stimulare programată.

Analiza complexelor QRS înregistrate într-un interval de 30 secunde se folosește frecvent pentru a diferenția TV susținută de cea nesusținută. TV asociată cu instabilitate hemodinamică și care necesită terminare înainte de 30 secunde, precum și TV care se termină după intrarea în acțiune a unui defibrilator implantabil sunt de asemenea considerate forme de TV susținută. Flutterul ventricular se înregistrează pe ECG sub forma unei unde sinusoidale și are frecvență > 250 bătăi/minut. Frecvența rapidă și natura sinusoidală a aritmiei fac imposibilă identificarea unei morfologii QRS discrete. Când se administrează medicamente antiaritmice, aspectul sinusoidal al complexului QRS se poate observa chiar și la frecvențe de numai 200 bătăi/minut. FV se caracterizează prin activare ventriculară cu aspect complet dezorganizat pe traseele ECG de suprafață. Aritmiile ventriculare polimorfe, flutterul ventricular și FV produc întotdeauna colaps hemodinamic dacă nu sunt terminate. Stabilitatea hemodinamică a TV monomorfe depinde de prezența și severitatea unei boli cardiace structurale, localizarea focarului de origine a aritmiei și frecvența cardiacă.

Este importantă diferențierea TV monomorfe de TSV cu conducere ventriculară aberantă din cauza blocului de ramură dreaptă sau stângă.

Trebuie avut în vedere că înregistrările ECG cu 12 derivații efectuate în ritm sinusal (considerate trasee de referință) pot oferi indicii importante care ajută la diagnosticarea corectă a unei tahicardii cu complexe largi. Prezența unor complexe QRS largi, cu un tipar care se potrivește exact cu cel al unui ritm complex cu complexe largi, susține puternic diagnosticul de TV. Majoritatea pacienților cu TV au afectare cardiacă structurală și în ritm sinusal prezintă semne de infarct miocardic cu undă Q vechi. Excepții importante de la această regulă sunt discutate mai târziu (p. 168). Nu în ultimul rând, prezența unui tipar QRS cu aspect de preexcitație sugerează faptul că ritmul cu complexe largi este cauzat de o aritmie atrială (de exemplu, FLA sau TA focală) cu conducere rapidă pe o CA sau cu tahicardie macroreintrantă antidromică (Fig. 16-8). Dacă aritmia este neregulată și cu complexe QRS variabile, ar trebui luat în considerare diagnosticul de FA cu preexcitație ventriculară.

Cu excepţia unor tahicardii idiopatice cu originea la nivelul tractului de ejecţie, majoritatea TV nu răspund la stimularea vagală provocată de masajul sinusului carotidian, manevra Valsalva sau administrarea de adenozină. Administrarea IV de verapamil şi/sau adenozină nu este recomandată ca test diagnostic. Verapamilul a fost asociat cu colaps hemodinamic când s-a administrat la pacienţii cu boală cardiacă structurală şi TV.

Pacienţii cu TV prezintă frecvent disociere AV. Acest fenomen este sugerat de identificarea în cursul examinării fizice a unor unde *a* ample intermitente şi a variabilităţii primului zgomot cardiac. Prezenţa disocierii AV este marcată în mod caracteristic de prezenţa capturii sinusale sau a bătăilor de fuziune. Conducerea ventriculo-atrială 1:1 nu exclude diagnosticul de TV.

Alte modificări caracteristice ale traseelor ECG cu 12 derivaţii, care se înregistrează în cursul tahicardiei şi sugerează TV sunt (1) durata > 140 ms a complexelor QRS în absenţa tratamentului farmacologic, (2) orientarea către superior şi la dreapta în plan frontal a axei QRS, (3) aspectul bizar al complexelor QRS, care nu mimează tiparul QRS caracteristic asociat cu blocul de ramură stângă sau dreaptă şi (4) prelungirea porţiunii iniţiale a complexului QRS (Fig. 16-10). În Tabelul 16-6 sunt trecute în revistă criteriile ECG ce au evoluat pe baza caracteristicilor TV descrise mai sus.

℞ Tratament: TAHICARDIA/FIBRILAŢIA VENTRICULARĂ

TV polimorfă susţinută, flutterul ventricular şi FV conduc la colaps hemodinamic imediat. În aceste situaţii este necesară defibrilarea asincronă de urgenţă, prin administrarea unui şoc monofazic de cel puţin 200 J sau a unui joc bifazic a cel puţin 100 J. Şocul ar trebui administrat asincron pentru a evita întârzierile asociate cu detectarea complexului QRS. Dacă aritmia persistă, repetarea şocurilor folosind energia maximă a defibrilatorului este esenţială pentru a optimiza şansele de succes al resuscitării. Se recomandă administrarea intravenoasă de lidocaină şi/sau amiodaronă, însă acest tratament nu ar trebui să întârzie încercările repetate de defibrilare.

Pentru orice ritm cu complexe largi monomorfe care produce instabilitate hemodinamică se impune administrarea promptă a unui şoc sincron cu unda R. Dacă statutul hemodinamic al pacientului permite, este indicat a se realiza sedare conştientă. În cazul pacienţilor cu tahicardie cu complexe largi bine tolerată, diagnosticul corect ar trebui să poată fi stabilit numai pe baza criteriilor ECG (Tabelul 16-6). Tratamentul farmacologic pentru terminarea TV monomorfe nu este de obicei eficace (rată de succes < 30%). Se poate administra intravenos procainamidă, lidocaină

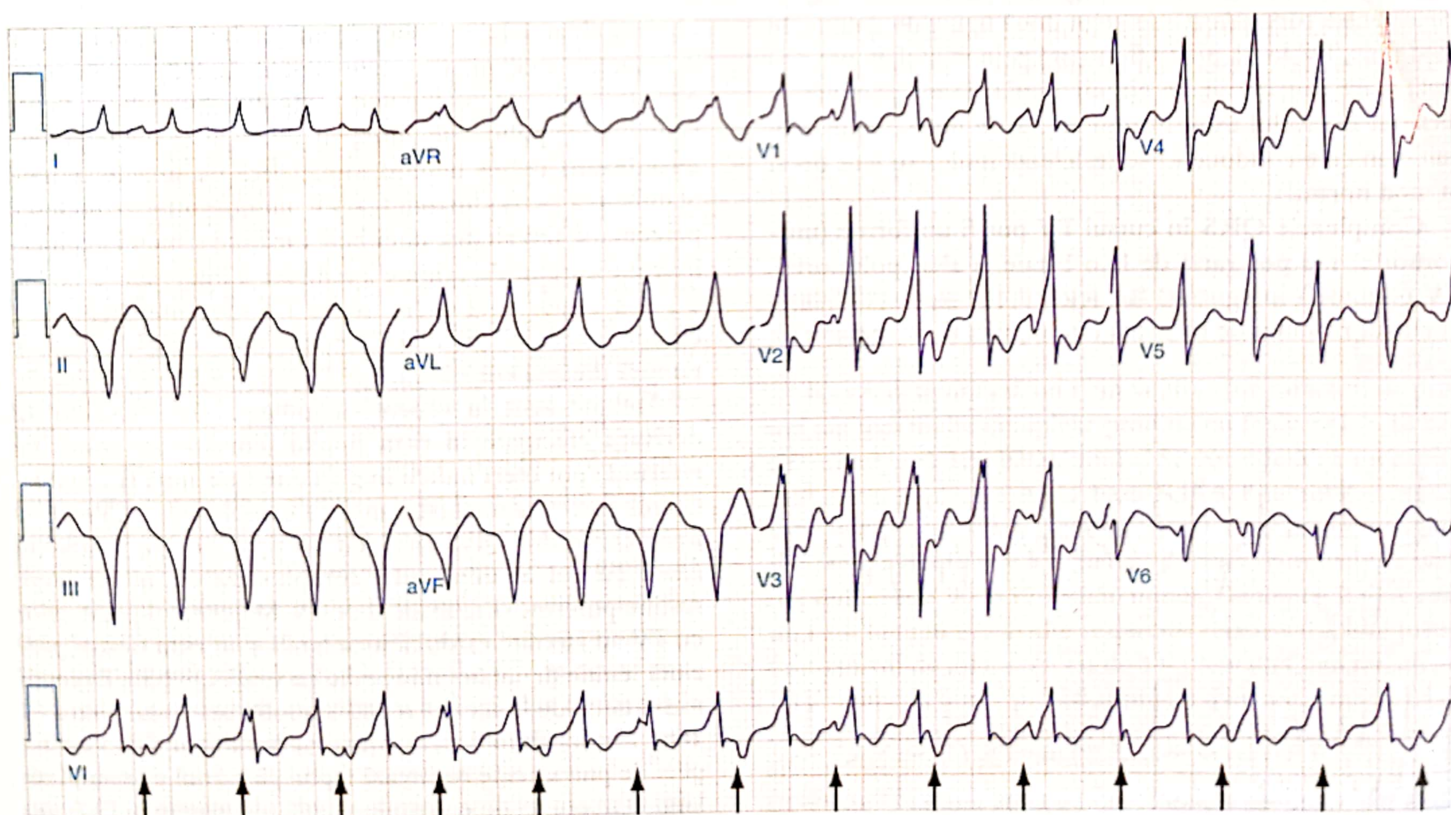


FIGURA 16-10

Tahicardie ventriculară. Trasee ECG pe care se observă disociere AV (săgeţile indică undele P), complexe QRS largi cu durată > 200 ms, orientare cranială a axei electrice în plan frontal, prelungirea porţiunii iniţiale a complexelor QRS şi unde S ample în V_6 – toate acestea fiind indicii care sust[ţin] diagnosticul de tahicardie ventriculară.

TABELUL 16-6

SEMNE ECG CARE SUSȚIN DIAGNOSTICUL DE TAHICARDIE VENTRICULARĂ
Disociere AV (captură atrială, bătăi de fuziune)
Durată a complexului QRS > 140 ms în cazul morfologiei tip BRD în V_1; durată > 160 ms în cazul morfologiei tip BRS în V_1
Orientarea axei electrice în plan frontal între -90° și 180°
Activare întârziată în cursul fazei inițiale a complexului QRS
Tipar de BRS – undă R > 40 ms în V_1, V_2
Tipar de BRD – interval > 100 ms între debutul undei R și nadirul undei S
Tipar QRS bizar, care nu seamănă cu aspectul QRS tipic pentru BRD sau BRS
Concordanța complexelor QRS în toate derivațiile precordiale
Tipar RS sau S dominant în V_6, în caz de TV cu aspect de BRS
Undă Q în V_6 în caz de tipar QRS cu aspect de BRS
Undă R monofazică sau aspect bifazic qR ori R/S în V_1, în caz de tipar QRS cu aspect de BRD

Notă: AV, atrioventricular; BRD/BRS, bloc de ramură dreaptă/stângă.

sau amiodaronă. Dacă aritmia persistă, este indicat a se realiza cardioversie sincronă cu unda R după realizarea sedării conștiente. Pacienții selectați cu tahicardii având originea la nivelul tractului de ejecție (p. 169), în cazul cărora există semne de TV declanșată sau automată, ar putea răspunde la administrarea IV a unui beta-blocant. TV septală VS idiopatică (vezi p. 169) pare a avea ca particularitate unică faptul că răspunde la administrarea IV de verapamil.

TV la pacienții cu boală cardiacă structurală este în prezent tratată aproape întotdeauna prin implantarea unui ICD pentru tratamentul recurențelor anticipate de TV. ICD poate în cel mai scurt timp posibil să stimuleze cordul sau să administreze șocuri cardiace, astfel încât asigură tratamentul eficace al majorității cazurilor de TV (**Fig. 16-11**).

Prevenirea TV rămâne un obiectiv important, iar > 50% din pacienții cu antecedente de TV și cu ICD montat necesită tratament farmacologic antiaritmic adjuvant pentru prevenirea recurențelor de TV sau pentru controlul aritmiilor atriale. Datorită prezenței ICD, există mai multă flexibilitate în ceea ce privește selectarea medicației antiaritmice. Administrarea de sotalol sau amiodaronă reprezintă terapia de primă linie pentru pacienții cu antecedente de boală cardiacă structurală și TV monomorfă/polimorfă potențial fatală care nu este cauzată de sindrom QT lung. Este important de reținut că sotalolul a fost asociat cu scăderea pragului de defibrilare (adică a cantității de energie necesară pentru terminarea FV). Amiodarona pare a fi mai bine tolerată de pacienții cu valori la limită ale statutului hemodinamic și ale presiunii sangvine sistolice. Riscul terapiei cu amiodaronă de a cauza toxicitate la nivelul altor organe trebuie evaluat în raport cu ușurința administrării și eficacitatea generală. La pacienții cu ICD și TV recurente poate fi luat în considerare tratamentul medicamentos antiaritmic cu agenți precum chinidină, procainamidă sau propafenonă, care în mod normal nu ar fi folosiți la persoane cu boală cardiacă structurală din cauza efectului lor proaritmic.

Terapia ablativă prin cateterizare pentru combaterea TV la pacienții fără boală cardiacă structurală se asociază cu o rată de vindecare > 90%. În cazul pacienților cu afectare cardiacă structurală ar trebui folosită ablația prin cateterizare, ce include o strategie pentru eliminarea TV care nu

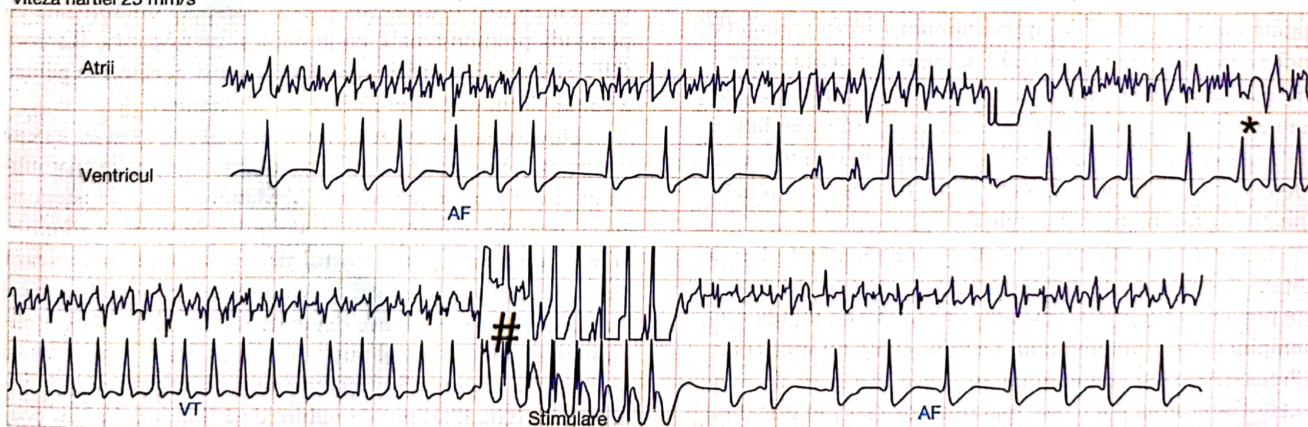


FIGURA 16-11

Tahicardie ventriculară (TV) (*) produsă în cursul fibrilației atriale și oprită prin stimulare (#) asigurată de un defibrilator cardiovertor implantabil (ICD) – trasee înregistrate și stocate de ICD. Pe electrograma atrială se observă undele caracteristice cu aspect de fibrilație. La începutul electrogramei ventriculare se observă răspunsul cu neregularitate neregulată concordant cu fibrilația atrială. Ulterior morfologia electrogramei ventriculare se modifică brusc (*) și devine regulată, aspect concordant cu diagnosticul de TV. Stimularea accelerează tranzitoriu frecvența cardiacă și întrerupe TV rapidă. Pacientul nu a fost conștient de derularea acestui eveniment potențial fatal.

poate fi cartografiată sau este rapidă, sau ablaţia asociată cu o strategie de cartografiere atât endocardică, cât şi epicardică. La majoritatea pacienţilor, ablaţia prin cateterizare poate reduce sau elimina necesitatea terapiei farmacologice toxice şi ar trebui luată în considerare pentru orice persoană cu TV recurentă. Este în curs de evaluare folosirea terapiei ablative pentru a scădea incidenţa şocurilor administrate de ICD pentru TV la pacienţii în cazul cărora se implantează un ICD ca parte a profilaxiei primare pentru TV.

TRATAMENTUL FURTUNII TV Episoadele repetate de TV care necesită cardioversie/defibrilare externă repetată sau şocuri repetate date de ICD este numită *furtună TV*. Deşi prin definiţie pentru stabilirea acestui diagnostic este suficientă producerea a mai mult de două episoade în 24 de ore, majoritatea pacienţilor cu furtună TV prezintă mult mai multe episoade. În formele extreme de furtună TV tahicardia devine persistentă şi ritmul de referinţă nu poate fi restaurat pentru o perioadă extinsă. La pacienţii cu TV polimorfă recurentă prezentă în absenţa intervalului QT lung, trebuie avut neapărat în vedere diagnosticul de boală ischemică activă sau miocardită fulminantă. Administrarea intravenoasă de lidocaină sau amiodaronă ar trebui cuplată cu evaluarea promptă a anatomiei coronariene. Biopsia endomiocardică, dacă este indicată de circumstanţele clinice, poate fi folosită pentru a confirma diagnosticul de miocardită, cu toate că eficacitatea diagnostică este scăzută. La pacienţii cu prelungire a intervalului QT şi TV polimorfă recurentă dependentă de pauze (TdP), ar trebui luate în considerare oprirea administrării medicamentelor care prelungesc intervalul QT, corectarea deficitului de potasiu sau magneziu şi stimularea cardiacă de urgenţă pentru a preveni pauzele. Tratamentul intravenos cu beta-blocante ar trebui avut în vedere pentru furtuna TV polimorfă. Dacă diagnosticul de TV polimorfă poate fi stabilit, este indicată o strategie terapeutică ţintită. De exemplu, pentru terapia sindromului Brugada (p. 174) se poate folosi chinidină sau izoproterenol. Pentru oprirea TV polimorfe recurente precipitate de ischemie acută poate fi necesară utilizarea unui balon intraaortic de contrapulsaţie sau angioplastia coronariană acută. La pacienţii selectaţi cu TV polimorfă, declanşată în mod repetat de un focar care generează CPV, focarul respectiv poate fi distrus prin ablaţie pentru a preveni recurenţele de TV.

La pacienţii cu TV monomorfă recurentă, administrarea acută IV de lidocaină, procainamidă sau amiodaronă poate preveni recurenţele. Folosirea unei astfel de terapii este empirică, iar obţinerea unui răspuns clinic nu este certă. Procainamida şi amiodarona au şanse mai mari de a încetini tahicardia şi a o face mai uşor tolerată din punct de vedere hemodinamic. Din păcate, medicamentele antiaritmice – în special cele care încetinesc conducerea (de exemplu, amiodaronă, procainamidă) – pot de asemenea facilita recurenţele de TV sau chiar cauza TV persistentă. Ablaţia prin cateterizare poate elimina episoadele recurente frecvente de TV sau poate opri TV persistentă, eliminând totodată necesitatea şocurilor frecvente administrate de ICD. O astfel de terapie ar trebui utilizată precoce în evoluţia evenimentelor aritmice pentru a preveni consecinţele negative ale episoadelor recurente de TV şi efectele adverse ale medicamentelor antiaritmice.

SINDROAME UNICE DE TV

Deşi majoritatea aritmiilor ventriculare apar în contextul bolii coronariene cu antecedente de infarct miocardic, un număr semnificativ de pacienţi dezvoltă TV în alte contexte. Prezentarea pe scurt a fiecărui sindrom unic de TV este justificată. Accentul va fi pus pe informaţiile care ilustrează patogeneza unică şi cresc capacitatea de stabilire a diagnosticului corect şi de instituire a terapiei potrivite.

TV idiopatică cu originea la nivelul tractului de ejecţie

TV apărută în absenţa afectării cardiace structurale este numită *TV idiopatică*. Există două tipuri majore ale acestor TV. Tahicardiile cu originea la nivelul tractului de ejecţie pornesc de la focare aflate în regiunea tracturilor de ejecţie ale VD şi VS. Aproximativ 80% dintre aceste TV pornesc din tractul de ejecţie al VD şi 20% din tractul de ejecţie al VS. Se pare că aceste TV sunt generate în regiuni anatomice dispuse sub forma unui arc ce începe imediat superior de valva tricuspidă şi se extinde de-a lungul plafonului tractului de ejecţie incluzând peretele liber şi porţiunea septală ale ventriculului drept, imediat inferior de valva pulmonară, regiunea valvei aortice şi apoi marginea anterioară/superioară a inelului valvular mitral. Aceste aritmii sunt mai frecvente la femei. Este important de reţinut că aceste aritmii ventriculare *nu* sunt asociate cu MSC. Pacienţii prezintă palpitaţii în timpul efortului fizic, al stresului şi după consumul de cafeină. La femei, aritmia este asociată relativ frecvent cu factori hormonali şi este adeseori sincronizată cu perioada premenstruală, cu gestaţia şi menopauza. Rareori, CPV şi TV pot fi suficient de frecvente şi persistente pentru a cauza cardiomiopatie indusă de tahicardie.

Patogeneza TV cu originea la nivelul tractului de ejecţie continuă să fie necunoscută şi nu există o anomalie anatomică evidentă asociată cu aceste TV. Manevrele vagale, adenozina şi beta-blocantele termină aceste TV, în timp ce administrarea de catecolamine, efortul fizic şi stresul le potenţează. Pe baza acestor observaţii, mecanismul aritmiei implică cel mai probabil focare active dependente de calciu. Date preliminare sugerează că cel puţin la unii pacienţi baza genetică pentru TV ar putea fi o mutaţie somatică a proteinei G inhibitoare (Gα I2). Spre deosebire de TV la pacienţi cu boală coronariană, TV cu originea la nivelul tractului de ejecţie sunt doar rareori iniţiate prin stimulare programată, însă pot fi declanşate prin stimulare atrială sau ventriculară cu salve rapide, mai ales cuplată cu administrare de izoproterenol.

TV cu originea la nivelul tractului de ejecţie produce în mod tipic unde R ample monofazice în derivaţiile frontale inferioare (II, III, aVF) şi de obicei se manifestă s[illegible]

formă de salve nesusținute de TV și/sau extrasistole frecvente. Oscilația duratei ciclurilor cardiace în cursul tahicardiei este frecventă. Deoarece majoritatea acestor TV pornesc din tractul de ejecție al VD, aspectul ECG în derivația V_1 este caracteristic pentru bloc de ramură stângă (vector QRS negativ) (**Fig. 16-12**). TV cu originea în tractul de ejecție al VS, în special cele cu focar în zona inelului valvular mitral, au aspect ECG în derivația V_1 de bloc de ramură dreaptă (vector QRS pozitiv).

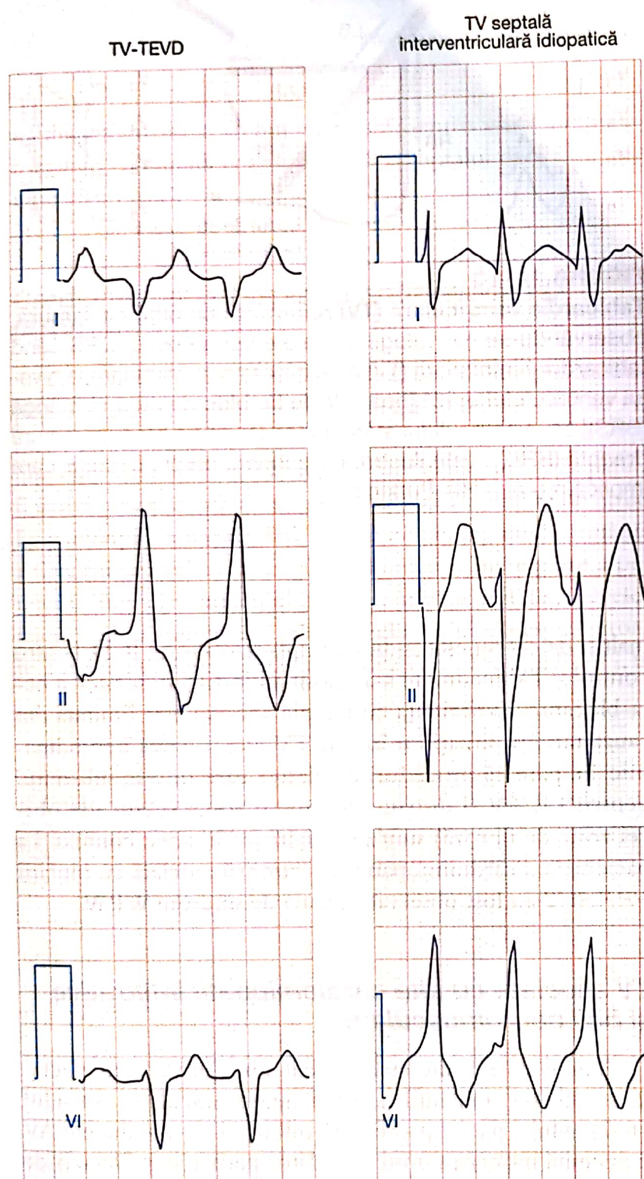


FIGURA 16-12
Tipare frecvente de tahicardie ventriculară (TV) idiopatică. TV cu originea în tractul de ejecție al ventriculului drept (TEVD), manifestată prin tipar QRS de tip bloc de ramură stângă în V_1 și axă electrică orientată spre inferior în plan frontal; TV septală ventriculară stângă cu originea în partea inferioară a septului, cu complexe QRS înguste, tipar QRS de tip bloc de ramură dreaptă în V_1 și axă electrică orientată spre superior și stânga în plan frontal.

Tratament: ℞ TAHICARDIA VENTRICULARĂ IDIOPATICĂ CU ORIGINEA LA NIVELUL TRACTULUI DE EJECȚIE

Tratamentul medical acut pentru TV idiopatică cu originea la nivelul tractului de ejecție este rareori necesar, deoarece TV este bine tolerată hemodinamic și de obicei este nesusținută. Administrarea intravenoasă de beta-blocante termină frecvent tahicardia. Terapia cronică cu beta-blocante sau blocante ale canalelor de calciu previne adeseori episoadele recurente de tahicardie. Aritmia pare a răspunde și la administrarea de agenți antiaritmici din clasele IA ori IC sau de sotalol. În cazul pacienților care nu doresc terapie farmacologică pe termen lung sau cu simptome persistente în ciuda administrării de medicamente, terapia ablativă prin cateterizare a fost utilizată cu succes (eficacitate > 90%) pentru eliminarea tahicardiei. Datorită absenței unei boli cardiace structurale și naturii focale a acestor aritmii, tiparul TV înregistrat pe traseele ECG cu 12 derivații ajută la localizarea focarului de origine și facilitează ablația prin cateterizare. Eficacitatea terapiei se evaluează printr-un test de efort pe covorul rulant și/sau prin monitorizare ECG, iar realizarea unui studiu electrofiziologic este necesară doar când diagnosticul nu este cert sau când se dorește efectuarea ablației prin cateterizare.

TV idiopatică cu originea la nivelul septului VS/fasciculară

O altă TV idiopatică – pe locul doi ca frecvență – are originea la nivelul sistemului Purkinje din ventriculul stâng. Mecanismul aritmiei pare a fi macroreintrarea prin fibre cu răspuns lent dependent de calciu ce fac parte din rețeaua Purkinje, cu toate că au fost observate și tahicardii prin automatism. Pe traseele ECG cu 12 derivații morfologia TV seamănă cu blocul de ramură dreaptă cu complexe QRS înguste și axă orientată către stânga-superior sau dreapta-inferior, în funcție de originea TV la nivelul fasciculului posterior sau anterior (Fig. 16-12). TV septală VS idiopatică are ca particularitate unică faptul că poate fi oprită cu verapamil. Beta-blocantele au fost de asemenea folosite cu oarecare succes ca terapie primară sau adjuvantă. Ablația prin cateterizare reprezintă un tratament foarte eficace pentru TV rezistentă la tratament farmacologic sau la pacienți care nu doresc să ia zilnic medicamente, rata anticipată de succes în eliminarea TV fiind > 90%.

TV asociată cu cardiomiopatia dilatativă VS

TV monomorfe și polimorfe pot apărea la pacienții cu cardiomiopatie dilatativă non-ischemică (Cap. 21). Deși procesul miopatic poate fi difuz, pare a exista o predilecție pentru dezvoltarea fibrozei în jurul regiunilor valvulare mitrală și aortică. Majoritatea TV susținute uniforme au focare localizate în aceste regiuni de fibroză. Tratamentul

 farmacologic este de obicei ineficace pentru prevenirea TV, iar încercările terapeutice empirice folosind sotalol sau amiodaronă sunt utilizate de obicei numai pentru episoadele recurente de TV apărute după implantarea unui ICD. TV asociate cu cardiomiopatie dilatativă non-ischemică par a se preta mai puțin la ablația prin cateterizare a unei regiuni endocardice; frecvent, TV are originea în zone epicardice de fibroză și accesul cateterului la nivel epicardic poate fi realizat printr-o puncție pericardică percutanată, fapt ce permite ameliorarea rezultatelor obținute prin tehnici ablative. La pacienți cu antecedente de disfuncție miocardică secundară unei cardiomiopatii non-ischemice, cu fracție de ejecție VS < 30%, datele susțin în prezent implantarea profilactică a unui ICD pentru a reduce în mod eficace riscul de MSC cauzată de primul episod de TV/FV.

TV reintrantă cu bloc de ramură

TV monomorfă la pacienții cu cardiomiopatie non-ischemică idiopatică sau cardiomiopatie valvulară este cauzată frecvent de un circuit amplu de macroreintrare ce include diverse elemente ale rețelei His-Purkinje. Aritmia apare de obicei în prezența afectării sistemului His-Purkinje. În ritm sinusal este prezent în mod tipic un bloc incomplet de ramură stângă, iar circulația impulsurilor prin rețeaua His-Purkinje este întârziată; această conducere lentă reprezintă substratul reintrării. În mod caracteristic, impulsurile circulă prin circuitul de TV în sens anterograd pe ramura dreaptă și în sens retrograd prin fasciculul stâng posterior sau fasciculul anterior și apoi prin ramura stângă. Prin urmare, TV reintrantă cu bloc de ramură produce complexe QRS a căror morfologie mimează stimularea apicală VD cu bloc de ramură stângă și axă orientată către stânga-superior (**Fig. 16-13**). Mai rar, impulsurile circulă în sens invers, anterograd prin ramura stângă și retrograd prin ramura dreaptă, situație în care în timpul TV se înregistrează un tipar de tip bloc de ramură dreaptă.

Recunoașterea TV reintrante cu bloc de ramură este importantă, deoarece aceasta se pretează ușor la terapie ablativă ce țintește o componentă a sistemului His-Purkinje (de obicei ramura dreaptă) pentru a întrerupe circuitul de TV. La majoritatea pacienților, din cauza prezenței disfuncției VS severe și a riscului crescut de MSC, terapia ablativă se cuplează cu montarea unui ICD. Mai rar, reintrarea cu bloc de ramură se poate produce în absența unei afecțiuni cardiace structurale sau în contextul bolii coronariene. Folosirea adjuvantă a unui ICD este determinată de capacitatea eliminării cu succes a TV și de severitatea disfuncției VS.

TV asociată cu cardiomiopatie hipertrofică

(Vezi și Cap. 21) TV/FV au fost asociate și cu cardiomiopatie hipertrofică. La pacienții cu cardiomiopatie hipertrofică și antecedente de TV/FV susținută, sincopă neexplicată și antecedente familiale puternice de MSC, grosime septală > 30 mm, sau TV spontană nesusținută, riscul de MSC este

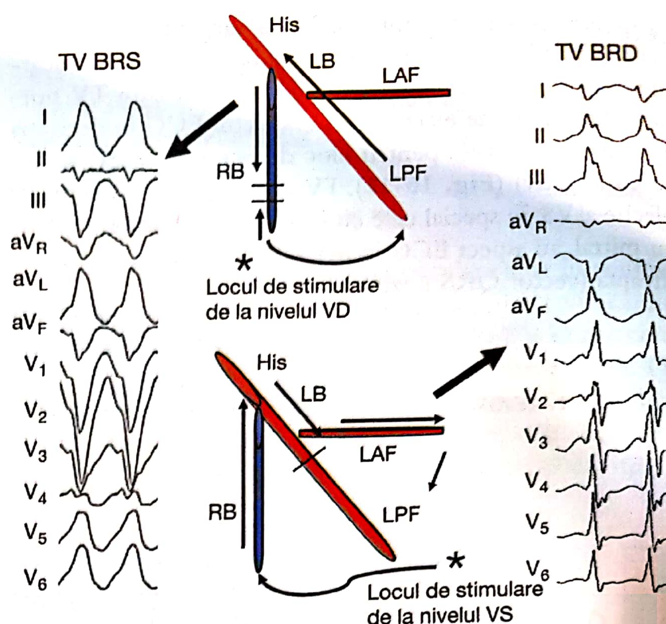


FIGURA 16-13
Tahicardie ventriculară (TV) reintrantă cu bloc de ramură, observându-se morfologii tipice ale complexului QRS când tahicardia ventriculară (TV) este inițiată prin stimulare la nivelul ventriculului drept [tipar TV de tip bloc de ramură stângă (BRS)] sau ventriculului stâng [tipar TV de tip bloc de ramură dreaptă (BRD)]; este ilustrată și schema pentru circuitul care implică rețeaua His-Purkinje.

înalt și de obicei este indicată implantarea unui ICD. Pentru controlul TV recurente s-a folosit amiodaronă, sotalol și beta-blocante. Experiența cu terapia ablativă este limitată din cauza rarității situațiilor în care TV este tolerată hemodinamic. Se pare că procedurile ablative care țintesc substratul pentru TV/FV și distrug regiuni cu voltaj scăzut (de obicei zone de fibroză) sunt promițătoare în acest context. La pacienții cu cardiomiopatie hipertrofică asociată cu mutații *PRKAG2* au fost observate cazuri de sindrom WPW.

TV asociate cu alte cardiomiopatii infiltrative și boli neuromusculare

Riscul de aritmie este crescut când inima este afectată de diverse boli infiltrative și neuromusculare (**Tabelul 16-7**). Mulți pacienți prezintă tulburări de conducere AV și necesită montarea unui stimulator permanent. Decizia de implantare a unui ICD ar trebui să fie bazată pe recomandările actuale pentru pacienții cu cardiomiopatie non-ischemică, ce includ antecedente de sincopă cu disfuncție VS, antecedente de disfuncție VS severă și fracție de ejecție VS < 35% cu simptome de insuficiență cardiacă clasa 2 sau 3. Sunt necesare studii suplimentare pentru a determina dacă montarea unui ICD este justificată și la pacienții cu grade mai mici de disfuncție VS. Trebuie ținut cont de efectul proaritmic al medicamentelor antiaritmice, iar terap

TABELUL 16-7

BOLI INFILTRATIVE/INFLAMATORII ȘI NEUROMUSCULARE ASOCIATE CU RISC CRESCUT DE ARITMIE VENTRICULARĂ

Sarcoidoză[a]	Distrofie musculară Emery-Dreyfuss
Boală Chagas[a]	Distrofie musculară a centurilor membrelor[a]
Amiloidoză[a]	Distrofie musculară Duchenne
Boală Fabry	Distrofie musculară Becker
Hemocromatoză	Sindrom Kearn-Sayre[a]
Distrofie musculară miotonică[a]	Ataxie Friedreich

[a] Boli asociate cu frecvență înaltă a aritmiilor ventriculare.

medicamentoasă ar trebui rezervată pentru aritmiile simptomatice și limitată la amiodaronă sau sotalol dacă nu a fost montat un ICD.

Cardiomiopatia/Displazia aritmogenă VD (ARVCM/D)

(Vezi și Cap. 21) ARVCM/D cauzată de un proces displazic determinat genetic sau apărută după miocardită virală este de asemenea asociată cu TV/FV. Forma sporadică non-familială/non-displazică de cardiomiopatie VD pare a fi mai frecventă; însă acest aspect variază în funcție de etnie. La pacienții predispuși la TV pare a exista o predominanță a fibrozei perivalvulare implicând cea mai mare parte a peretelui liber al ventriculului drept, în proximitatea valvelor tricuspidă și pulmonară. Pe traseele ECG corespunzătoare derivațiilor care reflectă activarea VD, cum ar fi V_1-V_3, în ritm sinusal se poate observa o incizură terminală a complexului QRS și unde T inversate. Când incizura terminală este distinctă și se înregistrează separat de complexul QRS, aceasta este numită undă epsilon (**Fig. 16-14**). Undele epsilon concordă cu activarea ventriculară puternic întârziată în regiunea peretelui liber al VD, aproape de baza valvelor tricuspidă și pulmonară, unde există zone de fibroză extensivă.

La pacienții cu ARVCM/D, ecocardiografia evidențiază hipertrofie VD cu anomalii de motilitate ale peretelui VD și prezența unui anevrism apical VD. Pe imaginile de RMN se observă depuneri adipoase la nivel ventricular, subțierea peretelui liber VD cu fibroză accentuată și anomalii de motilitate parietală asociate. Din cauza prezenței normale a unor cantități mari de țesut adipos pe suprafața epicardului în regiunea VD, este necesară prudență pentru a nu suprainterpreta imaginile RMN când se încearcă stabilirea diagnosticului. În general, pacienții prezintă TV cu morfologii multiple. Aspectul ECG al TV este de obicei caracteristic pentru bloc de ramură stângă în V_1 și cu progresie redusă a undei R din V_1 până în V_6, elemente concordante cu originea aritmiei la nivelul peretelui liber al VD. Zonele de voltaj scăzut, identificate în cursul cateterizării VD și cartografierii voltajului endocardic în ritm sinusal, sunt utile pentru confirmarea diagnosticului. Este important de avut în vedere că biopsia endocardică poate să nu identifice prezența țesutului adipos sau a fibrozei, cu excepția situațiilor în care este realizată la nivelul porțiunii bazale a peretelui liber VD. Formele familiale ale acestui sindrom au fost asociate cu numeroase mutații ale proteinelor desmozomale. O formă genetică distinctă a acestui sindrom – boala Naxos – se caracterizează prin displazie aritmogenă VD cuplată cu cheratoză palmo-plantară și păr lânos și se asociază cu risc înalt de MSC la adolescenți și adulți tineri.

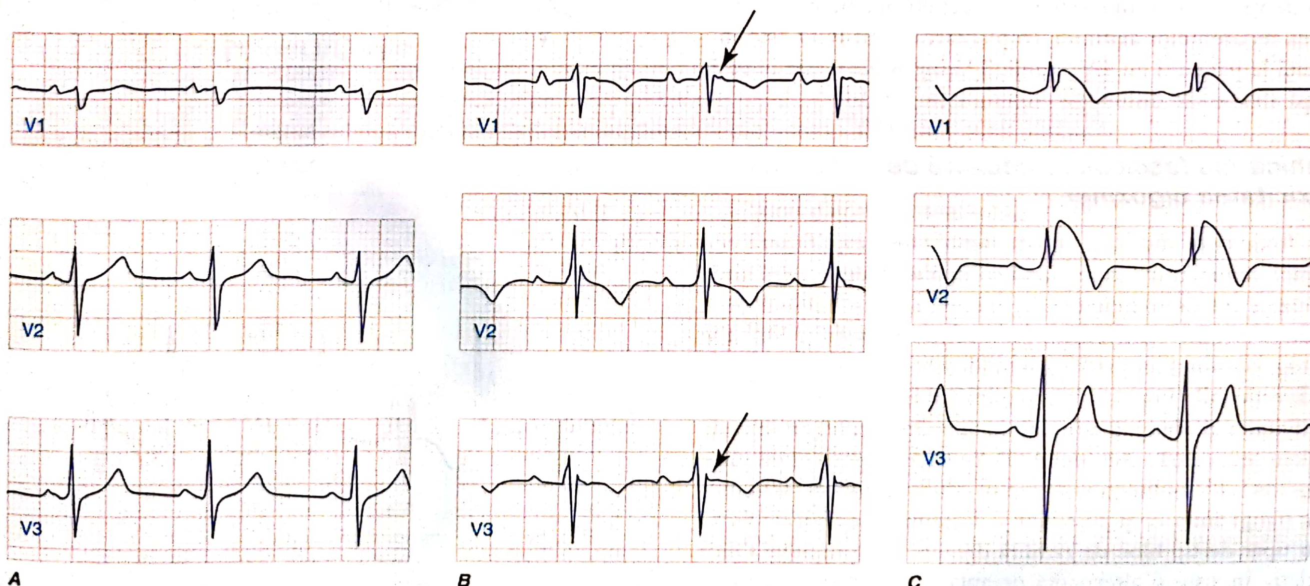


FIGURA 16-14
Trasee înregistrate în ritm sinusal în derivațiile V_1-V_3 la un subiect normal (*A*); la un pacient cu cardiomiopatie ventriculară dreaptă aritmogenă, observându-se unde epsilon (săgeata) și inversia undei T (*B*); și la un pacient cu sindrom Brugada, observându-se supradenivelarea segmentului ST în V_1 și V_2 (*C*).

Tratament: CARDIOMIOPATIA/DISPLAZIA ARITMOGENĂ VD

Pragul pentru implantarea unui ICD la pacienţii cu diagnostic stabilit de ARVCM/D este scăzut. De obicei, ICD se implantează la pacienţii cu risc persistent de TV, pacienţii care au avut TV rapide spontane sau inductibile şi la pacienţii cu cardiomiopatie VS concomitentă. Opţiunile terapeutice pentru TV recurente la pacienţi cu ARVCM/D includ folosirea agentului antiaritmic sotalol. Beta-blocantele reprezintă un tratament adjuvant util, în asociere cu alţi agenţi antiaritmici. Terapia ablativă prin cateterizare pentru aritmiile ventriculare susţinute cu focar decelabil este de asemenea foarte eficace pentru controlul TV recurente. La pacienţi selectaţi având TV cu multiple morfologii sau TV instabilă, practicarea unor leziuni liniare de ablaţie la nivelul zonelor de fibroză endocardică şi – dacă este necesar – epicardică, definite în urma cateterizării şi a cartografierii cu voltaj bipolar, scade semnificativ numărul episoadelor recurente de TV.

TV după repararea chirurgicală a tetralogiei Fallot

TV mai poate apărea şi după repararea chirurgicală a tetralogiei Fallot. De obicei aritmia se dezvoltă la mulţi ani postoperatoriu. Este mai frecventă la pacienţii cu semne de disfuncţie sistolică VD. TV are la bază de cele mai multe ori un circuit de macroreintrare dispus în jurul cicatricei de ventriculotomie dreaptă şi ajungând până la inelul valvular. Ablaţia prin cateterizare, cu crearea unor leziuni liniare de la inelul valvular pulmonar sau tricuspidian până la cicatricea de ventriculotomie este de obicei eficace pentru prevenirea recurenţelor aritmiei. Implantarea unui ICD este indicată la pacienţi cu TV rapidă, TV inductibilă persistentă după ablaţie sau disfuncţie concomitentă de VS.

Tahicardie fasciculară cauzată de toxicitatea digoxinei

Toxicitatea digoxinei poate determina amplificarea ectopiei ventriculare, care, când se cuplează cu bradiaritmii (cauzate tot de toxicitatea digoxinei), are risc crescut de a induce aritmii ventriculare polimorfe susţinute şi FV. TV patognomonică asociată cu supradozarea digoxinei este TV bidirecţională (Fig. 16-15). Această TV unică este cauzată de activitatea declanşată asociată cu supraîncărcarea în ioni de calciu secundară inhibiţiei ATP-azei sodiu/potasiu de către digoxină. TV bidirecţională are originea la nivelul fasciculelor stângi anterior şi posterior şi determină pe traseele ECG un tipar de tip bloc de ramură dreaptă cu complexe QRS relativ înguste şi alternanţă dreapta-stânga a axei electrice în plan frontal de la o bătaie la alta. Această TV se produce foarte rar în absenţa supradozării digoxinei. Tratamentul pentru TV bidirecţională şi pentru alte aritmii semnificative din punct de vedere hemodinamic, cauzate de excesul de digoxină, include corectarea dezechilibrelor electrolitice şi administrarea IV a unor fragmente Fab specifice pentru digoxină. Aceste fragmente leagă în aproximativ 1 oră digoxina şi anulează efectele toxice ale acesteia. La pacienţii cu funcţie renală normală complexele Fab-digoxină sunt secretate.

ANOMALII DETERMINATE GENETIC CE PREDISPUN LA ARITMII VENTRICULARE POLIMORFE

Defectele canalelor ionice care afectează depolarizarea şi repolarizarea cardiacă pot predispune la TV polimorfe potenţial fatale şi la MSC. Aceste defecte produc frecvent modificări ECG caracteristice în ritm sinusal, care facilitează diagnosticul.

Sindromul de interval QT lung (LQTS)

Forma congenitală a LQTS (*long QT syndrome*) constă din defecte ale canalelor ionice cardiace responsabile pentru repolarizarea cardiacă. Defectele care cresc influxul de sodiu sau calciu ori inhibă efluxul de potasiu în cursul fazei de platou a potenţialului de acţiune prelungesc durata potenţialului de acţiune şi deci intervalul QT. Din cele opt mutaţii genetice identificate până în prezent, cinci afectează subunităţile α sau β ale celor trei canale de potasiu

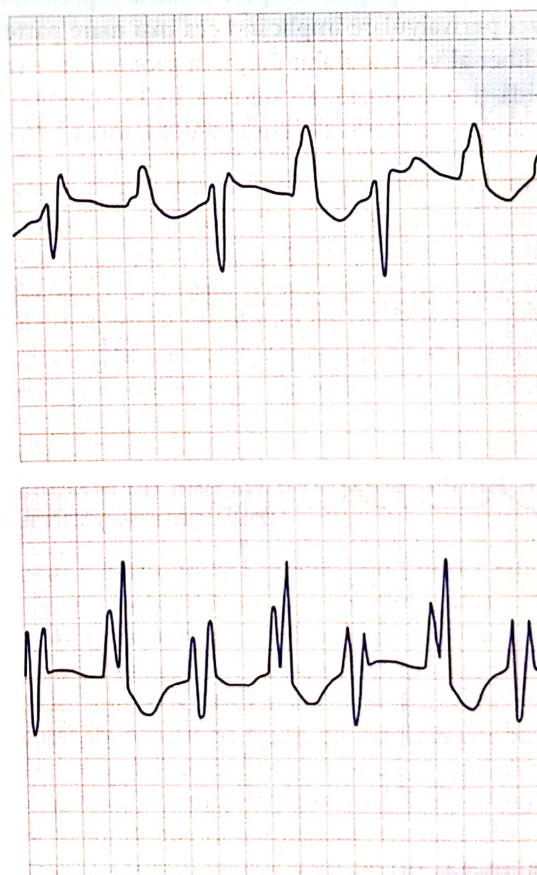


FIGURA 16-15
Tahicardie fasciculară bidirecţională, cauzată de toxicitatea digoxinei.

diferite implicate în repolarizare (Tabelul 16-8). Deoarece mulți pacienți cu interval QT lung nu au niciuna dintre mutațiile definite, se anticipează că vor fi identificate și alte anomalii genetice care afectează funcționarea canalelor cu rol în repolarizare.

Factorii declanșatori ai aritmiilor ventriculare sunt post-depolarizările precoce potențate de acumularea intracelulară de calciu din cauza platoului prelungit al potențialului de acțiune. Eterogenitatea repolarizării miocardice, amplificată de prelungirea intervalului QT, predispune la aritmii ventriculare polimorfe apărute ca răspuns la factori declanșatori (Fig. 16-9).

La majoritatea pacienților cu LQTS, durata intervalului QT, corectată în funcție de frecvența cardiacă folosind formula Bazette, este 4-460 ms la bărbați și 4-480 ms la femei. Prelungirea marcantă a intervalului QT la valori > 500 ms este în mod evident asociată cu risc mai mare de aritmii la pacienții cu LQTS. Mulți dintre indivizii afectați au intervale QT care în mod intermitent au valori normale sau a căror durată nu scade în mod corespunzător în cursul efortului fizic. La unele persoane sindromul nu se manifestă decât după expunere la un medicament care modifică funcționarea canalelor cardiace (de exemplu, sotalol).

Genotipul asociat cu LQTS pare a influența prognosticul, iar identificarea genotipului pare a contribui la optimizarea strategiei terapeutice. Primele trei mutații identificate – care cauzează LQT1, LQT2 și LQT3 – reprezintă > 99% din anomaliile decelate la pacienții cu forme de LQTS relevante din punct de vedere clinic. Caracteristicile traseelor ECG de suprafață ajută la diferențierea dintre aceste trei genotipuri cu frecvență înaltă, iar testarea genetică oferă rezultate definitive.

LQT1 reprezintă cea mai frecventă anomalie genetică. La pacienții cu LQT1 intervalul QT nu se scurtează ci dimpotrivă, crește în cursul efortului. Unda T la acești pacienți este largă și reprezintă cea mai mare parte a intervalului QT prelungit. Factorii care potențează cel mai frecvent aritmiile cardiace la pacienții cu LQT1 sunt efortul fizic și stresul emoțional.

Peste 80% dintre pacienții de sex masculin au primul eveniment cardiac înainte de 20 ani, astfel încât în cazul lor sportul de performanță ar trebui limitat și înotul se recomandă a fi evitat. Pacienții răspund la tratament cu beta-blocante. Persoanele cu două alele LQT1 au sindromul Jervell și Lange-Neilsen, cu prelungire mai accentuată a intervalului QT, surditate și prognostic mai rezervat al aritmiilor.

LQT2 este anomalia genotipică pe locul doi ca frecvență. Undele T au incizură și sunt bifide. La pacienți cu LQT2, factorii precipitanți cei mai importanți sunt stresul emoțional, somnul și stimularea auditivă. În ciuda apariției în cursul somnului, pacienții răspund de obicei la tratament cu beta-blocante.

LTQ3 este cauzat de o mutație a unei gene aflate pe cromozomul 3, care codifică un canal de sodiu. Potențialul de acțiune se prelungește, deoarece acest canal nu mai este inactivat corespunzător. Pacienții cu LQT3 au unde T bifazice cu amplitudine maximă atinsă tardiv sau unde T ascuțite asimetrice. Evenimentele aritmice se asociază cu potențial fatal ridicat, astfel încât LQT3 are cel mai rezervat prognostic dintre toate formele de LQT. Prognosticul este cel mai negativ la pacienții de sex masculin cu LQT3. Majoritatea evenimentelor la acești indivizi se produc în cursul somnului, ceea ce sugerează că riscul este mai înalt la frecvențe cardiace scăzute. La pacienții cu LQT3 tratamentul cu beta-blocante nu este recomandat, iar efortul fizic nu este limitat.

TABELUL 16-8

TULBURĂRI ARITMICE EREDITARE – „CANALOPATII" ASOCIATE CU RISC CRESCUT DE ARITMII VENTRICULARE

BOALĂ	GENĂ	PROTEINĂ/CANAL AFECTATĂ
LQT1	*KCNQ1*	Subunitatea α a canalului I_{Ks}
LQT2	*KCNH2 (HERG)*	Subunitatea α a canalului I_{Kr}
LQT3	*SCN5A*	Subunitatea α a canalului I_{Na}
LQT4	*ANK2*	Ankirină-B
LQT5	*KCNE1*	Subunitatea β a canalului I_{Ks}
LQT6	*KCNE2*	Subunitatea β a canalului I_{Kr}
LQT7	*KCNJ2*	Subunitatea α a canalului I_{K1}
LQT8	*CACNA1C*	Subunitatea α a canalului I_{Ca}
Jervell LN1	*KCNQ1*	Subunitatea β a canalului I_{Ks}
Jervell LN2	*KCNE1*	Subunitatea β a canalului I_{Kr}
Sindrom Brugada	*SCN5A*	Canalul I_{Na}
TV catecolaminergică	*Ry R2*	Receptorul pentru rianodină, calsechestrină
SQTS1	*KCNH2 (HERG)*	Subunitatea α a canalului I_{Kr}
SQTS2	*KCNQ1 (KvLQT1)*	Subunitatea α a canalului I_{Ks}
SQTS3	*KCNJ2*	Canalul I_{K1}

Notă: LQT, interval QT lung; SQT, interval QT scurt.

Tratament:
SINDROMUL DE INTERVAL QT LUNG

Montarea unui ICD ar trebui puternic luată în considerare la orice pacient cu LQTS care a prezentat o aritmie potențial fatală. Recomandarea este valabilă și pentru pacienții cu sincopă și diagnostic confirmat pe baza criteriilor ECG neechivoce sau a unui rezultat pozitiv la testarea genetică. Profilaxia primară prin implantarea unui ICD ar trebui luată în considerare la pacienții de sex masculin cu LQT3 și la toți pacienții cu prelungire marcantă a intervalului QT (> 500 ms), mai ales când există și antecedente familiale imediate de MSC. Investigațiile epidemiologice viitoare ar putea oferi recomandări mai ferme pentru trierea mai bună a pacienților în funcție de factori de risc precum vârstă, gen, antecedente de aritmie și caracteristici genetice. La toți pacienții cu LQTS documentat sau suspectat, medicamentele care prelungesc intervalul QT ar trebui evitate. Pentru o listă actualizată a acestor medicamente, mergeți la pagina *www.qtdrugs.org*.

LQTS dobândit

Pacienții cu predispoziție genetică la ceea ce par a fi mutații sporadice și/sau polimorfisme mononucleotidice pot dezvolta prelungire marcantă a intervalului QT ca răspuns la medicamente ce influențează curenții de repolarizare. Prelungirea intervalului QT și tahicardia ventriculară polimorfă asociată (TdP) sunt observate mai frecvent la femei și ar putea reprezenta o manifestare de LQTS subclinic. Prelungirea intervalului QT și TdP induse de medicamente sunt potențate frecvent de hipokaliemie și bradicardie. Medicamentele responsabile de aceste efecte blochează de obicei canalul de potasiu I_{Kr} (Tabelul 16-5). Deoarece majoritatea efectelor medicamentelor sunt dependente de doză, interacțiunile medicamentoase importante care modifică metabolizarea și/sau variațiile capacității de eliminare (din cauza disfuncției hepatice sau renale) contribuie frecvent la apariția acestor aritmii.

Tratament:
SINDROMUL DE INTERVAL QT LUNG DOBÂNDIT

Terapia acută pentru LQTS dobândit are ca obiectiv eliminarea medicamentelor periculoase, combaterea anomaliilor metabolice prin infuzie de magneziu și/sau potasiu și prevenirea aritmiilor dependente de pauze prin stimulare temporară sau prin infuzie cu prudență de izoproterenol. Pot fi folosiți și agenți antiaritmici din clasa IB (de exemplu, lidocaină), deoarece nu prelungesc intervalul QT, însă aceștia sunt adeseori ineficace. Este important atât tratamentul suportiv pentru combaterea anxietății și prevenirea durerii asociate cu administrarea de șocuri cu curent continuu (pentru aritmiile susținute), cât și efortul de a facilita eliminarea medicamentelor.

Sindromul de interval QT scurt

Creșterea funcționalității canalelor prin care circulă curenții de repolarizare poate conduce la scurtarea perioadelor refractare atrială și ventriculară și la scurtarea marcantă a intervalului QT pe traseele ECG de suprafață (Tabelul 16-8). Undele T sunt de obicei înalte și ascuțite. Pentru diagnosticarea acestui sindrom rar este necesar ca durata intervalului QT să fie < 320 ms. Au fost identificate mutații ale genelor *HERG*, *KvLQT1* și *KCNJ2*. Pacienții cu acest sindrom sunt predispuși atât la FA, cât și la FV. Se recomandă montarea unui ICD. Detectarea dublă (a complexelor QRS și a undelor T) poate face ca ICD să administreze șocuri în mod necorespunzător. Administrarea de chinidină a fost folosită pentru a prelungi intervalul QT și a reduce amplitudinea undei T. Această terapie este la momentul actual în curs de evaluare pentru a determina eficacitatea pe termen lung în ceea ce privește prevenirea aritmiilor asociate cu acest sindrom.

Sindromul Brugada

Mutațiile genelor *SCN5A*, care determină diminuarea influxului de sodiu în celulele epicardice din zona tractului de ejecție al VD, par a fi responsabile pentru sindromul Brugada (Tabelul 16-8). Pierderea domului potențialului de acțiune la nivelul epicardului VD din cauza curentului de potasiu I_{To} căruia nu i se mai opune niciun alt curent conduce la scurtarea puternică a potențialului de acțiune. Diferența amplă de potențial între endocardul normal și epicardul depolarizat rapid de la nivelul tractului de ejecție al VD determină supradenivelarea segmentului ST în derivațiile V_1–V_3 în ritm sinusal și predispune la reintrare locală și aritmii ventriculare potențial fatale ce apar în absența afectării structurale cardiace (Fig. 16-14). Deși anomaliile au fost identificate la ambele genuri și la toate rasele, sindromul aritmic apare cel mai frecvent la pacienții asiatici tineri de sex masculin și este considerat responsabil pentru sindromul de moarte subită și neașteptată nocturnă (SUDS, *sudden and unexpected nocturnal death syndrome*), descris anterior la bărbați din Asia de Sud.

Tratament:
SINDROMUL BRUGADA

Pacienții nu beneficiază de tratament cu beta-blocante. Medicamentele care blochează canalele de sodiu – cum ar fi procainamidă și flecainidă – pot exacerba sindromul și se administrează ca test de provocare pentru identificarea prezenței anomaliei la membrii ai familiei având o expresie mai limitată a defectului genetic. Acest test de provocare farmacologic este important și pentru stabilirea mai fermă a diagnosticului și a cauzei probabile pentru o sincopă neexplicată atunci când modificările observate pe traseele ECG de suprafață sunt echivoce. Pentru controlul acut al TV recurente se poate administra izoproterenol sau



FIGURA 16-16
Tahicardie ventriculară polimorfă catecolaminergică identificată în cursul unui test de efort.

chinidină, cu toate că pentru a dovedi eficacitatea acestui tratament sunt necesare studii mai extinse. Montarea unui ICD pentru controlul recurenţelor este recomandată în cazul tuturor pacienţilor cu episoade de aritmie documentate. Membrii familiei ar trebui testaţi pentru a stabili dacă sunt sau nu purtători ai anomaliei genetice. Antecedentele de sincopă, supradenivelarea spontană a segmentului ST şi declanşarea TV prin stimulare programată sunt elemente care ajută la identificarea membrilor familiei cu risc de MSC şi în cazul cărora este justificată montarea profilactică a unui ICD.

TV polimorfă catecolaminergică

La pacienţii cu TV catecolaminergică a fost identificată o mutaţie a canalului miocardic de eliberare a calciului (receptorul pentru rianodină), care determină apariţia unei „scurgeri" de calciu din reticulul sarcoplasmic (Tabelul 16-8). Acumularea intracelulară a calciului potenţează postdepolarizările tardive şi activitatea declanşată. Pacienţii pot prezenta TV bidirecţională, TV polimorfă nesusţinută, sau FV recurentă. Au fost descrise atât o formă familială autozomal dominantă, cât şi o formă sporadică a bolii. Mai recent, a fost identificată şi o variantă autozomal recesivă asociată cu o mutaţie a proteinei calsechestrină (o proteină din reticulul sarcoplasmic, cu rol în reglarea concentraţiei celulare a calciului). Aritmiile sunt precipitate de efort şi stres emoţional (**Fig. 16-16**). Este justificată limitarea efortului fizic. A fost recomandată terapia prin administrare de beta-blocante şi montarea unui ICD. Prevenirea şocurilor inadecvate sau declanşate prea uşor de ICD, realizabilă prin programarea corectă a ICD, este esenţială pentru prevenirea furtunii TV cauzate de eliberarea endogenă de catecolamine.

BIBLIOGRAFIE

CAPPATO R. et al.:Worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circulation* 111(9):1100, 2005.

DELACRETAZ E.: Clinical practice. Supraventricular tachycardia. *N Engl J Med* 354(10):1039, 2006.

FUSTERV. et al.:ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. *Circulation* 114:e257, 2006.

HAISSAGUERRE M. et al.: Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 339(10):659, 1998.

JOSEPHSON M. E.: *Clinical Cardiac Electrophysiology:Techniques and Interpretations*, 3d ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2002.

———: *Clinical Cardiac Electrophysiology: Techniques and Interpretations*, 4th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2008.

KEATING M. J., SANGUINETTI M. C.: Molecular and cellular mechanisms of cardiac arrhythmia. *Cell* 104:569, 2001.

MARCHLINSKI F. E. et al.: Electroanatomic substrate and outcome of catheter ablative therapy for ventricular tachycardia in setting of right ventricular cardiomyopathy. *Circulation* 110(16):2293, 2004.

——— et al.:Ventricular tachycardia/ventricular fibrillation ablation in the setting of ischemic heart disease. *J Cardiovasc Electrophysiol* 16(1):59, 2005

MILLER J. M., ZIPES D. P.: Therapy for cardiac arrhythmias, in *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*, 7th ed. DP Zipes et al (eds). Philadelphia, Saunders, 2005, pp 712–756.

PAGE R. L.: Medical management of atrial fibrillation: Future directions. *Heart Rhythm* 4:580, 2007.

PRIORI S.G. et al.: Clinical and molecular characterization of patients with the catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation* 106:69, 2002.

——— et al: Risk stratification in the long QT syndrome. *N Engl J Med* 348:1866, 2003.

RODEN D. M.: Drug-induced prolongation of the QT interval. *N Engl J Med* 350:1013, 2004.

TAYLOR F. C. et al.: Systematic review of long term anticoagulation or antiplatelet treatment in patients with non-rheumatic atrial fibrillation. *BMJ* 322:321, 2001.

VAN GELDER I.C. et al.: Rate Control versus Electrical Cardioversion for Persistent Atrial Fibrillation Study Group. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 347(23):1834, 2002.

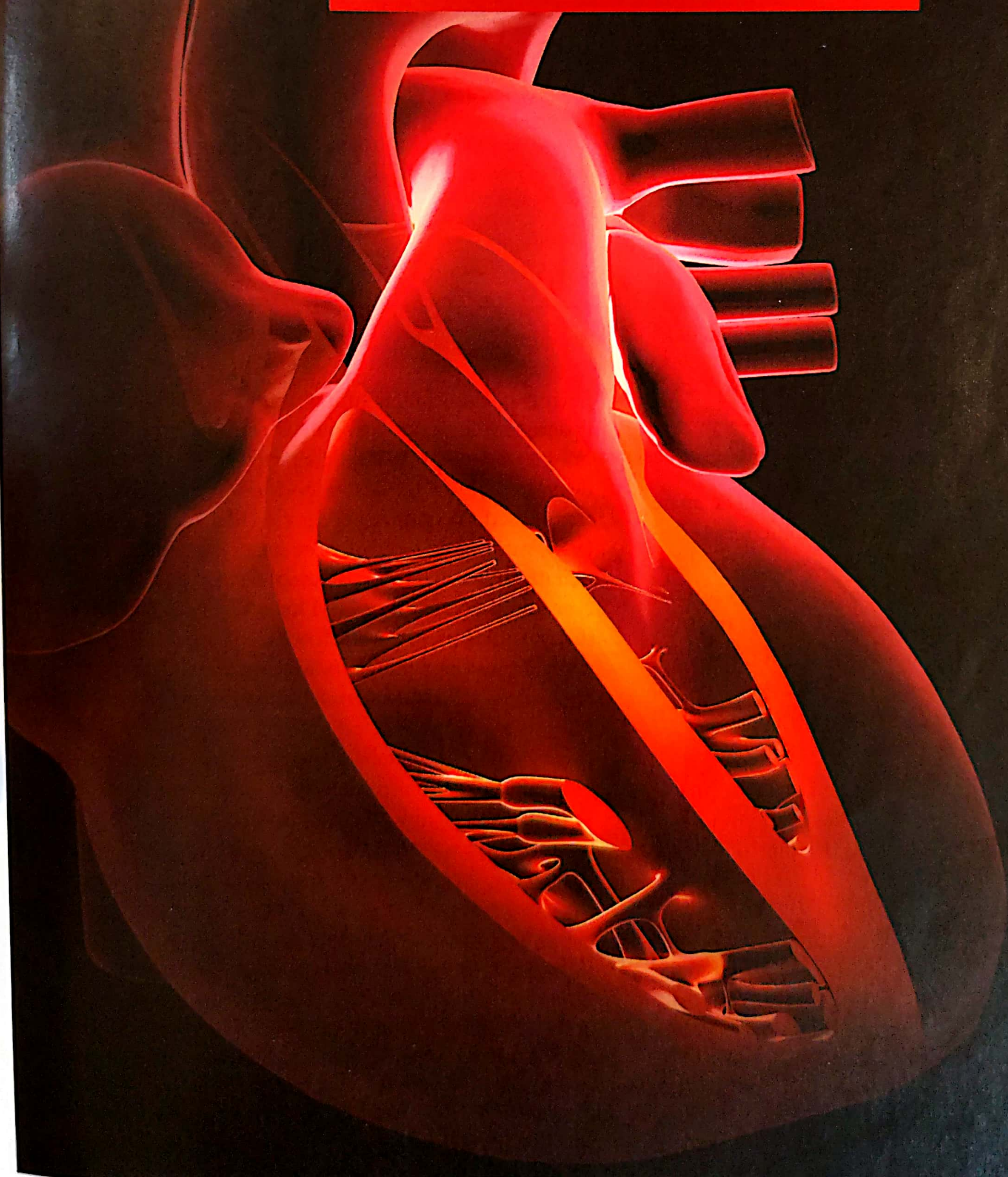
WELLENS H. J.: Contemporary management of atrial flutter. *Circulation* 106:649, 2002.

WYSE D. G. et al.: AFFIRM: A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 347:1825, 2002.

ZIPES D. P. et al :ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Circulation*, 114:e385, 2006.

SECȚIUNEA A IV-A

BOLILE INIMII



CAPITOLUL 17

INSUFICIENȚA CARDIACĂ ȘI CORDUL PULMONAR

Douglas L. Mann

INSUFICIENȚA CARDIACĂ

DEFINIȚIE

Insuficiența cardiacă (IC) este un sindrom clinic ce apare la pacienți care – din cauza unor anomalii ereditare sau dobândite ale structurii și/sau ale funcției cardiace – dezvoltă o constelație de simptome clinice (dispnee și oboseală) și semne clinice (edeme și raluri) care conduc la spitalizări frecvente, la diminuarea calității vieții și scăderea speranței de viață.

EPIDEMIOLOGIE

IC este o afecțiune tot mai frecventă pe plan mondial, afectând > 20 de milioane de oameni. Prevalența generală a IC la populația adultă din țările dezvoltate este de 2%. Prevalența IC urmează un tipar exponențial și crește cu vârsta, afectând 6-10% dintre persoanele cu vârsta > 65 ani. Deși incidența relativă a IC este mai mică la femei decât la bărbați, femeile reprezintă cel puțin jumătate dintre cazurile de IC, deoarece au o speranță de viață mai mare. În America de Nord și Europa, riscul unui individ > 40 ani de a dezvolta IC la un moment dat în cursul vieții este aproximativ 1/5. Se consideră că prevalența globală a IC este în creștere, parțial din cauza faptului că terapiile actuale ale afecțiunilor cardiace – cum ar fi infarct miocardic (IM), valvulopatii și aritmii – le permit pacienților să supraviețuiască mai mult. Din cauza lipsei studiilor populaționale, se cunosc foarte puține despre prevalența sau riscul de apariție a IC în țările în curs de dezvoltare. Deși inițial s-a considerat că IC apare în contextul scăderii fracției de ejecție (FE) a ventriculului stâng (VS), studiile epidemiologice au arătat că aproximativ jumătate dintre pacienții afectați de IC au FE normală sau conservată (FE ≥ 40-50%). Din acest motiv, pacienții cu IC sunt în prezent împărțiți în două categorii: (1) IC cu FE scăzută (numită adeseori *insuficiență sistolică*) și (2) IC cu FE conservată (numită frecvent *insuficiență diastolică*).

ETIOLOGIE

După cum este ilustrat în **Tabelul 17-1**, o afecțiune care produce modificări structurale sau funcționale ale VS predispune la apariția IC. Deși etiologia IC la pacienți cu FE conservată diferă de cea a IC la pacienți cu FE scăzută, între cauzele acestor două afecțiuni există un grad considerabil de suprapunere. În țările industrializate, boala coronariană (BC) a devenit cauza predominantă atât la sexul masculin, cât și la sexul feminin și este responsabilă pentru 60-75% dintre cazurile de IC. Hipertensiunea contribuie la dezvoltarea IC la 75% din pacienți, inclusiv la majoritatea pacienților cu BC. BC și hipertensiunea arterială, alături de diabetul zaharat, interacționează și augmentează riscul de apariție a IC.

CAPITOLUL 17

INSUFICIENȚA CARDIACĂ ȘI CORDUL PULMONAR

Douglas L. Mann

INSUFICIENȚA CARDIACĂ

DEFINIȚIE

Insuficiența cardiacă (IC) este un sindrom clinic ce apare la pacienți care – din cauza unor anomalii ereditare sau dobândite ale structurii și/sau ale funcției cardiace – dezvoltă o constelație de simptome clinice (dispnee și oboseală) și semne clinice (edeme și raluri) care conduc la spitalizări frecvente, la diminuarea calității vieții și scăderea speranței de viață.

EPIDEMIOLOGIE



IC este o afecțiune tot mai frecventă pe plan mondial, afectând > 20 de milioane de oameni. Prevalența generală a IC la populația adultă din țările dezvoltate este de 2%. Prevalența IC urmează un tipar exponențial și crește cu vârsta, afectând 6-10% dintre persoanele cu vârsta > 65 ani. Deși incidența relativă a IC este mai mică la femei decât la bărbați, femeile reprezintă cel puțin jumătate dintre cazurile de IC, deoarece au o speranță de viață mai mare. În America de Nord și Europa, riscul unui individ > 40 ani de a dezvolta IC la un moment dat în cursul vieții este aproximativ 1/5. Se consideră că prevalența globală a IC este în creștere, parțial din cauza faptului că terapiile actuale ale afecțiunilor cardiace – cum ar fi infarct miocardic (IM), valvulopatii și aritmii – le permit pacienților să supraviețuiască mai mult. Din cauza lipsei studiilor populaționale, se cunosc foarte puține despre prevalența sau riscul de apariție a IC în țările în curs de dezvoltare. Deși inițial s-a considerat că IC apare în contextul scăderii fracției de ejecție (FE) a ventriculului stâng (VS), studiile epidemiologice au arătat că aproximativ jumătate dintre pacienții afectați de IC au FE normală sau conservată (FE ≥ 40-50%). Din acest motiv, pacienții cu IC sunt în prezent împărțiți în două categorii: (1) IC cu FE scăzută (numită adeseori *insuficiență sistolică*) și (2) IC cu FE conservată (numită frecvent *insuficiență diastolică*).

ETIOLOGIE

După cum este ilustrat în **Tabelul 17-1**, o afecțiune care produce modificări structurale sau funcționale ale VS predispune la apariția IC. Deși etiologia IC la pacienți cu FE conservată diferă de cea a IC la pacienți cu FE scăzută, între cauzele acestor două afecțiuni există un grad considerabil de suprapunere. În țările industrializate, boala coronariană (BC) a devenit cauza predominantă atât la sexul masculin, cât și la sexul feminin și este responsabilă pentru 60-75% dintre cazurile de IC. Hipertensiunea contribuie la dezvoltarea IC la 75% din pacienți, inclusiv la majoritatea pacienților cu BC. BC și hipertensiunea arterială, alături de diabetul zaharat, interacționează și augmentează riscul de apariție a IC.

TABELUL 17-1

ETIOLOGIILE INSUFICIENȚEI CARDIACE

Fracție de ejecție scăzută (< 40%)	
Boală coronariană Infarct miocardic[a] Ischemie miocardică[a] Supraîncărcare cronică de presiune Hipertensiune arterială[a] Boală valvulară obstructivă[a] Supraîncărcare cronică de volum Insuficiență valvulară Șunt intracardiac (stânga-dreapta) Șunt extracardiac	Cardiomiopatie dilatativă non-ischemică Afecțiuni familiale/ereditare Boli infiltrative[a] Leziuni induse de substanțe toxice/ medicamente Boli metabolice[a] Infecții virale Boală Chagas Tulburări de ritm și frecvență Bradiaritmii cronice Tahiaritmii cronice
Fracție de ejecție conservată (> 40-50%)	
Hipertrofie patologică Primară (cardiomiopatii hipertrofice) Secundară (hipertensiune arterială) Îmbătrânire	Cardiomiopatie restrictivă Boli infiltrative (amiloidoză, sarcoidoză) Boli de depozitare (hemocromatoză) Fibroză Afecțiuni endomiocardice
Boală cardiacă pulmonară	
Cord pulmonar Afecțiuni ale vaselor pulmonare	
Stări cu debit crescut	
Tulburări metabolice Tireotoxicoză Tulburări nutriționale (beri-beri)	Stări asociate cu necesar sangvin tisular crescut Șunt arteriovenos sistemic Anemie cronică

[a] ***Notă:*** Indică afecțiuni care pot cauza și insuficiență cardiacă cu conservarea fracției de ejecție.

În 20-30% dintre cazurile de IC cu FE scăzută, baza etiologică exactă nu se cunoaște. În aceste situații diagnosticul este numit cardiomiopatie non-ischemică, dilatativă sau idiopatică (dacă nu a fost identificată cauza) (Cap. 21). Infecțiile virale anterioare sau expunerea la toxine (de exemplu, etanol, chimioterapice) pot, de asemenea, produce cardiomiopatie dilatativă. În plus, devine tot mai evident faptul că multe cazuri de cardiomiopatie dilatativă sunt secundare unor defecte genetice specifice, care de cele mai multe ori afectează citoscheletul. Majoritatea formelor de cardiomiopatie dilatativă familială se transmit autozomal dominant. Până în prezent au fost identificate mutații ale genelor care codifică proteine ale citoscheletului (desmină, miozină cardiacă, vinculină) și ale membranei nucleare (lamină). Cardiomiopatia dilatativă este asociată și cu distrofiile musculare Duchenne, Becker și ale centurilor membrelor. La indivizi cu cord normal, afecțiunile care cresc debitul cardiac (de exemplu, fistulă arteriovenoasă, anemie) sunt rareori responsabile pentru dezvoltarea IC. Însă în prezența unei boli cardiace structurale aceste afecțiuni pot cauza IC clinic manifestă.

CONSIDERAȚII GLOBALE



Cardiopatia reumatică rămâne principala cauză de IC în Africa și Asia, mai ales la persoane tinere. Hipertensiunea arterială este o cauză importantă de IC la populațiile africane și afro-americană. Boala Chagas reprezintă încă etiologia principală a IC în America de Sud. Deloc surprinzător, anemia reprezintă un factor asociat frecvent care crește riscul de IC în multe țări în curs de dezvoltare. Pe măsură ce țările în curs de dezvoltare înregistrează creșteri socioeconomice, epidemiologia IC devine similară cu cea din Europa de Vest și America de Nord, iar BC devine principala (și practic singura) cauză de IC. Deși contribuția diabetului zaharat la IC nu este complet înțeleasă, diabetul accelerează progresia aterosclerozei și este adeseori asociat cu hipertensiunea arterială.

PROGNOSTIC

În ciuda a numeroase progrese recente în ceea ce privește evaluarea și tratamentul IC, dezvoltarea IC simptomatice încă se asociază cu prognostic rezervat. Studii în

care au fost înrolați pacienți din comunitate au arătat că decesul survine în 30-40% dintre cazuri în primul an de la diagnosticare și în 60-70% dintre cazuri în 5 ani, predominant din cauza agravării IC sau a unui eveniment acut (de obicei, aritmie ventriculară). Deși prognosticul individual este dificil de prezis, mortalitatea anuală la pacienții cu simptome în repaus [clasă IV NYHA (New York Heart Associaton)] este 30-70%, iar la pacienții cu simptome apărute la un nivel moderat al activității (clasă II NYHA) este 5-10%. Prin urmare, statusul funcțional reprezintă un element predictiv important al prognosticului pacientului.

PATOGENEZĂ

În **Figura 17-1** este prezentat un cadru general conceptual pentru analiza dezvoltării și a progresiei IC cu scăderea FE. După cum este ilustrat, IC poate fi privită ca o boală progresivă inițiată după un *eveniment cheie* (*index event*) care fie produce leziuni ale miocardului (cu pierdere consecutivă de miocite cardiace funcționale), fie perturbă capacitatea miocardului de a genera forță (afectând astfel contracția normală a inimii). Acest eveniment cheie poate fi acut (de exemplu, IM), progresiv ori insidios (de exemplu, supraîncărcare de presiune sau de volum), sau ereditar (de exemplu, cardiomiopatii genetice). Indiferent de natura evenimentelor cauzale, o proprietate comună a acestora este aceea că toate produc într-un fel sau altul o scădere a capacității de pompă a inimii. În majoritatea cazurilor pacienții rămân asimptomatici sau prezintă doar simptome minime după diminuarea inițială a capacității de pompă a cordului, sau simptomele apar numai după ce disfuncția cardiacă a fost prezentă un anumit timp. Prin urmare, dacă este privită din acest unghi, disfuncția VS este necesară – dar nu și suficientă – pentru dezvoltarea sindromului de IC.

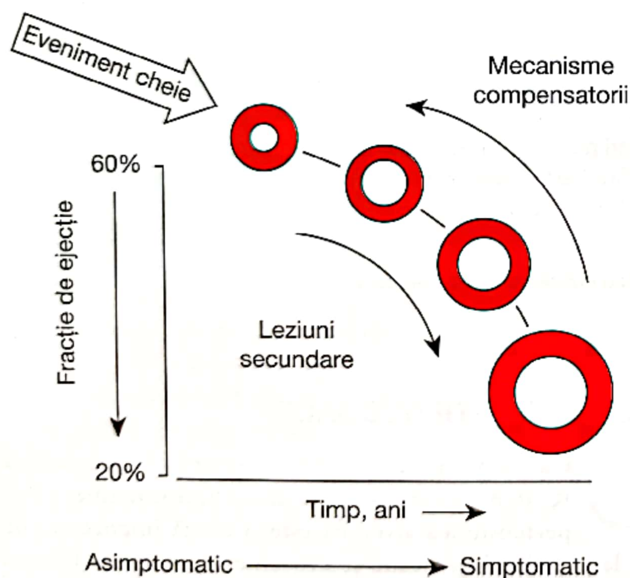


FIGURA 17-1
Patogeneza insuficienței cardiace cu fracție de ejecție scăzută. Insuficiența cardiacă se instalează după ce un eveniment cheie determină scăderea capacității de pompă a cordului. După această diminuare inițială a funcției cardiace sunt activate numeroase mecanisme compensatorii, cum ar fi sistemul nervos adrenergic, sistemul renină-angiotensină-aldosteron și sistemul citokinelor. În scurt timp, aceste sisteme au capacitatea de a restaura funcția cardiovasculară la valori homeostatice normale, astfel încât pacientul rămâne asimptomatic. Însă, în timp, activarea susținută a acestor sisteme poate conduce la leziuni secundare de organ (la nivel ventricular), cu agravarea remodelării ventriculare stângi și decompensare cardiacă consecutivă. *(După D. Mann: Circulation, 100:999, 1999.)*

Deși motivele exacte pentru care pacienții cu disfuncție VS rămân asimptomatici nu se cunosc cu certitudine, o explicație plauzibilă este că în prezența leziunilor cardiace și/sau a disfuncției VS sunt activate numeroase mecanisme compensatorii care susțin și modulează funcția VS timp de mai multe luni sau chiar ani. Mecanismele compensatorii identificate până la momentul actual sunt: (1) activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron (RAA) și a sistemului nervos adrenergic, care sunt responsabile pentru menținerea debitului cardiac prin creșterea retenției de sare și apă (**Fig. 17-2**) și (2) creșterea contractilității miocardice. În plus, crește secreția unor molecule vasodilatatoare precum peptidele natriuretice atrială și cerebrală (ANP și BNP), prostaglandinele (PGE_2 și PGI_2) și oxidul nitric (NO), care contracarează vasoconstricția periferică excesivă. Fondul genetic, genul, vârsta și factorii de mediu pot influența aceste mecanisme compensatorii, care au capacitatea de a modula funcția VS într-un anumit interval fiziologic/homeostatic, astfel încât capacitatea funcțională a pacientului este conservată sau se reduce doar în mică măsură. Prin urmare, pacienții pot rămâne asimptomatici sau cu simptomatologie minimă timp de câțiva ani. Însă la un moment dat apar simptome ale insuficienței cardiace, iar morbiditatea și mortalitatea cresc abrupt. Deși mecanismele precise care sunt responsabile pentru această tranziție nu se cunosc, progresia către IC simptomatică – după cum se va discuta mai jos – este însoțită de activarea crescută a sistemelor neurohormonal, adrenergic și citokinic, cu producerea consecutivă a unor modificări adaptive miocardice denumite colectiv *remodelarea VS*.

Prin contrast cu înțelegerea actuală a patogenezei IC cu scăderea FE, înțelegerea mecanismelor care contribuie la dezvoltarea IC cu FE conservată încă evoluează. Astfel, deși disfuncția diastolică (vezi mai jos) a fost considerată singurul mecanism responsabil pentru dezvoltarea IC cu FE conservată, studiile au arătat că și alte mecanisme – cum ar fi creșterea rigidității vasculare și ventriculare (*ventriculo-vasculare*) – ar putea fi, de asemenea, importante.

MECANISME FUNDAMENTALE ALE INSUFICIENȚEI CARDIACE

Remodelarea VS apare ca răspuns la o serie de evenim[ente] complexe care se desfășoară la nivel celular și molecu[lar]. Acestea includ: (1) hipertrofia miocitelor; (2) modificări

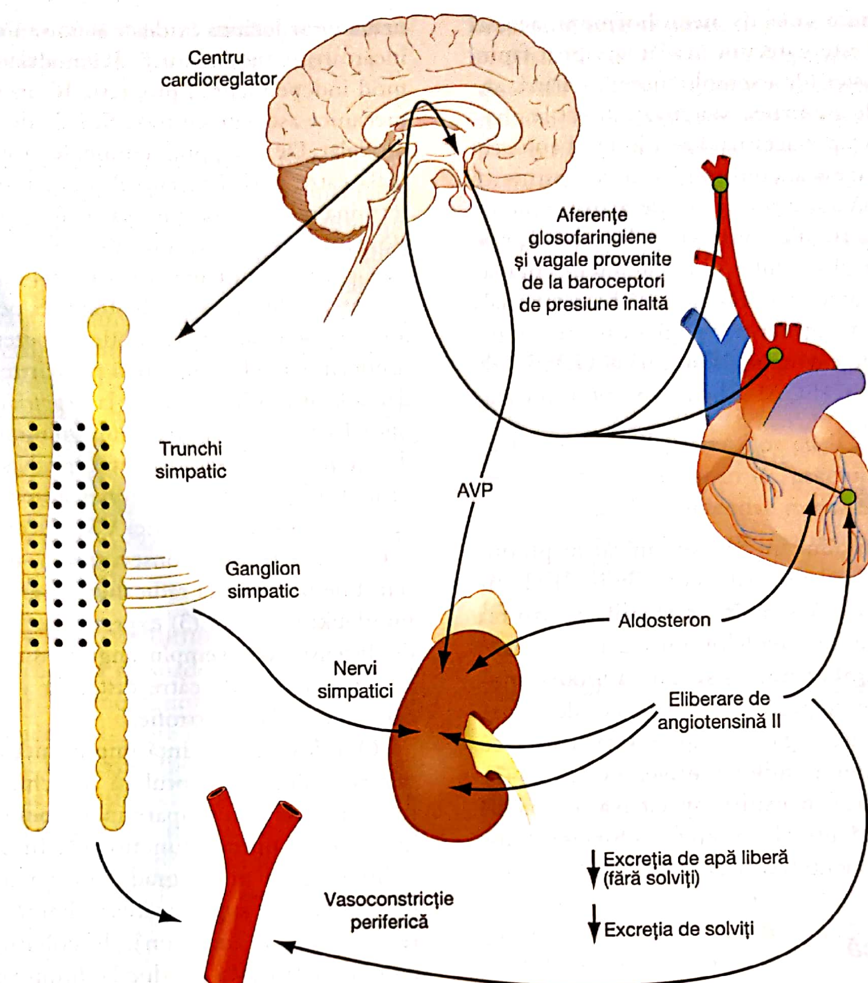


FIGURA 17-2

Activarea sistemelor neuroumorale în insuficiența cardiacă. Scăderea debitului cardiac la pacienții cu IC conduce la diminuarea stimulării baroceptorilor de înaltă presiune (cercurile) din ventriculul stâng, sinusul carotidian și crosa aortică. Această sub-stimulare generează semnale aferente care activează centrii cardioreglatori din sistemul nervos central (SNC), iar aceștia la rândul lor stimulează eliberarea de arginin-vasopresină (AVP) din hipofiza posterioară. AVP [sau hormonul antidiuretic (ADH)] este un agent vasoconstrictor puternic care crește permeabilitatea ductelor colectoare renale și induce reabsorbție de apă liberă. Aceste semnale aferente care ajung la SNC activează și sistemul nervos simpatic, care trimite impulsuri stimulatoare către inimă, rinichi, vasele periferice și musculatura scheletică. Stimularea simpatică a rinichilor induce eliberare de renină, cu creșterea consecutivă a concentrațiilor circulante de angiotensină II și aldosteron. Activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron mărește retenția hidrosalină și produce vasoconstricție periferică, hipertrofie a miocitelor, moarte a miocitelor și fibroză miocardică. Deși aceste mecanisme neuroumorale facilitează adaptarea pe termen scurt prin menținerea presiunii sangvine (și deci perfuzia la nivelul organelor vitale), se consideră că tot ele contribuie la modificările patologice ale cordului și ale sistemului circulator, precum și la retenția hidrosalină excesivă care se observă în formele avansate de IC. *[După E. Braunwald: Pathophysiology of heart failure, în Braunwald's Heart Disease, 7th ed, D Zipes et al. (eds). Philadelphia, Elsevier Saunders, pp 509–538, 2005; și adaptat după Schrier R.W., Abraham W.T.: N Engl J Med 341:577, 1999.]*

proprietăților contractile ale miocitelor; (3) scăderea progresivă a numărului de miocite prin necroză, apoptoză și autofagie; (4) desensibilizare β-adrenergică; (5) anomalii ale metabolismului și ale producției de energie la nivel miocardic; (6) reorganizarea matricei extracelulare, cu dezagregarea colagenului organizat structural în jurul miocitelor și înlocuirea acestuia cu o matrice colagenică interstițială care nu asigură suport structural pentru miocite. Stimulii biologici pentru aceste modificări profunde sunt distensia mecanică a miocitelor, neurohormonii circulanți (de exemplu, norepinefrină, angiotensină II), citokinele inflamatorii [de exemplu, factor de necroză tumorală (TNF)], alte peptide și factori de creștere (de exemplu, endotelină) și specii reactive de oxigen (de exemplu, superoxid, NO). Deși aceste

molecule sunt denumite colectiv neurohormoni, această terminologie istorică este oarecum înșelătoare prin faptul că neurohormonii clasici (de exemplu, norepinefrină, angiotensină II) pot fi, de asemenea, sintetizați direct la nivelul miocardului și, astfel, pot acționa direct în mod autocrin și paracrin. Cu toate acestea, conceptul general susține că supraexpresia constantă a acestor molecule active biologic contribuie la progresia IC din cauza efectelor negative pe care le exercită la nivelul cordului și al sistemului circulator. Într-adevăr, aceste descoperiri reprezintă baza rațională pentru utilizarea unor agenți farmacologici care antagonizează aceste sisteme [de exemplu, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) și beta-blocante] în tratamentul pacienților cu IC.

Disfuncția sistolică

Pentru a înțelege modul în care modificările produse în miocitele cardiace anormale contribuie la diminuarea funcției sistolice a VS în IC, este utilă revizuirea proprietăților biologice ale celulelor musculare cardiace (Cap. 1). Activarea neurohormonală susținută induce modificări transcripționale și posttranscripționale ale genelor și ale proteinelor care reglează cuplarea excitației cu contracția și interacțiunile punților transversale (Fig. 1-7). Împreună, aceste modificări perturbă capacitatea contractilă a miocitelor, contribuind astfel la diminuarea funcției sistolice a VS observată la pacienții cu IC.

Disfuncția diastolică

Relaxarea miocardică este un proces dependent de ATP, care este reglat prin captarea calciului din citoplasmă în reticulul sarcoplasmic (RS) sub acțiunea Ca^{2+}-adenozin-trifosfatazei reticulului sarcoplasmic (SERCA2A) și prin extruziunea calciului de către pompele sarcolemale (Fig. 1-7). Din acest motiv, diminuarea concentrației de ATP – cum se întâmplă în ischemie – interferează cu aceste procese și conduce la încetinirea relaxării miocardice. În mod alternativ, dacă umplerea VS este întârziată din cauza diminuării complianței VS (de exemplu, din cauza hipertrofiei sau a fibrozei), presiunile de umplere VS vor rămâne în mod similar crescute la finalul diastolei (Fig. 1-11). Mărirea frecvenței cardiace scurtează în mod disproporționat timpul pentru umplerea diastolică, ceea ce poate conduce la creșterea presiunilor de umplere VS, mai ales dacă ventriculele au complianță redusă. Presiunea de umplere telediastolică VS crescută conduce la mărirea presiunii capilare pulmonare, fapt care contribuie la dispneea manifestată de pacienții cu disfuncție diastolică. Este important de avut în vedere că la pacienții cu IC, disfuncția diastolică poate fi prezentă singură sau în asociere cu disfuncția sistolică.

Remodelarea ventriculului stâng

Remodelarea ventriculară se referă la modificările masei, ale volumului, ale formei și ale compoziției VS, produse în urma unor leziuni cardiace și/sau în condiții anormale de încărcare hemodinamică. Remodelarea VS contribuie în mod independent la progresia IC în virtutea dificultăților mecanice asociate cu modificările de geometrie ale VS remodelat. De exemplu, schimbarea formei VS de la elipsoidală către sferică în cursul procesului de remodelare determină mărirea stresului parietal de-a lungul meridianelor VS, fapt care creează un obstacol mecanic suplimentar pe care cordul insuficient trebuie să-l depășească. În afară de creșterea volumului telediastolic VS, pe măsură ce ventriculul stâng se dilată apare subțierea peretelui VS. Accentuarea subțierii peretelui împreună cu mărirea postsarcinii (secundar dilatației VS) conduce la *nepotrivire funcțională de postsarcină*, care scade și mai mult volumul bătaie. În plus, este de așteptat ca stresul parietal telediastolic înalt să conducă la: (1) hipoperfuzie a zonei subendocardice, cu agravarea consecutivă a funcției VS; (2) creșterea stresului oxidativ, cu activarea consecutivă a unor familii de gene sensibile la prezența radicalilor liberi (de exemplu, TNF și interleukină-1β); și (3) expresie susținută a genelor activate de distensie (de exemplu, angiotensină II, endotelină, TNF) și/sau activarea de către distensie a căilor de semnalizare care conduc la hipertrofie.

O a doua consecință importantă a creșterii sfericității ventriculului este faptul că mușchii papilari se îndepărtează unii de alții și apare incompetența valvei mitrale cu insuficiență mitrală funcțională. În afara diminuării fluxului sangvin anterograd, insuficiența mitrală determină și agravarea supraîncărcării hemodinamice ventriculare. Considerate împreună, dificultățile mecanice asociate cu remodelarea VS conduc la diminuarea debitului cardiac util, accentuarea dilatației (distensiei) VS și creșterea supraîncărcării hemodinamice, toate aceste elemente fiind suficiente pentru a induce progresia IC.

MANIFESTĂRI CLINICE

Simptome

Simptomele cele mai importante ale IC sunt oboseala și dispneea. Deși în mod tradițional oboseala a fost atribuită debitului cardiac scăzut, probabil că la apariția acestui simptom contribuie și anomaliile musculaturii scheletice, precum și alte comorbidități non-cardiace (de exemplu, anemie). În stadiile incipiente ale IC dispneea apare doar în cursul efortului; însă, pe măsură ce boala progresează, dispneea se instalează la activități tot mai ușoare și, în final, este prezentă chiar și în repaus. Originea dispneei în IC este cel mai probabil multifactorială (Cap. 5). Cel mai important mecanism este congestia pulmonară cu acumulare de fluid la nivel interstițial sau intraalveolar, fapt care activează receptorii J juxtacapilari, iar aceștia la rândul lor induc respirația rapidă și superficială caracteristică pentru dispneea de origine cardiacă. Alți factori care contribuie la dispneea de efort sunt: diminuarea complianței pulmonare, creșterea rezistenței în căile respiratorii, oboseala mușchilor respiratori și/sau a diafragmului și anemia. Este posibil ca

dispneea să apară mai rar după debutul insuficienței ventriculare drepte (VD) și al insuficienței tricuspidiene.

Ortopneea

Ortopneea, definită ca dispnee apărută în decubit dorsal, reprezintă de obicei o manifestare care apare mai tardiv decât dispneea de efort în cursul evoluției IC. Reprezintă consecința redistribuirii fluidului din circulația splanhnică și extremitățile inferioare către circulația centrală, cu creșterea consecutivă a presiunii în capilarele pulmonare. Tusea nocturnă reprezintă o manifestare frecventă a acestui proces și este un simptom al IC trecut frecvent cu vederea. Ortopneea se ameliorează în general prin trecerea în șezut sau prin dormit pe mai multe perne. Deși ortopneea este un simptom relativ specific al IC, aceasta poate apărea și la pacienți cu obezitate abdominală sau ascită, precum și la persoane cu boli pulmonare în cazul cărora mecanica ventilatorie este mai bună în șezut.

Dispneea paroxistică nocturnă (DPN)

Acest termen desemnează episoadele acute de dispnee severă și tuse care apar în general noaptea și trezesc pacientul din somn, de obicei la 1-3 ore după culcare. DPN se manifestă prin tuse sau wheezing (posibil din cauza presiunii crescute în arterele bronșice, care determină comprimarea căilor respiratorii), precum și prin edem pulmonar interstițial care produce creșterea presiunii în căile respiratorii. În timp ce ortopneea poate fi ameliorată prin adoptarea poziției în șezut la marginea patului, cu picioarele în poziție declivă, pacienții cu DPN prezintă adeseori tuse și wheezing persistente chiar și după ce s-au ridicat. *Astmul cardiac* este strâns înrudit cu DPN și se caracterizează prin wheezing secundar bronhospasmului; trebuie diferențiat de astmul primar și de cauzele pulmonare de wheezing.

Respirația Cheyne-Stokes

Numită și respirație periodică sau respirație ciclică, respirația Cheyne-Stokes apare frecvent în formele avansate de IC și, de obicei, se asociază cu debit cardiac scăzut. Respirația Cheyne-Stokes este cauzată de diminuarea sensibilității centrului respirator la P_{CO2} arterială. În faza de apnee, P_{O2} arterială scade și P_{CO2} arterială crește. Aceste modificări ale conținutului arterial de gaze stimulează centrul respirator, ceea ce conduce la hiperventilație și hipocapnie, urmată apoi de recurența apneei. Respirația Cheyne-Stokes poate fi percepută de pacient sau de familia acestuia ca dispnee severă sau oprire temporară a respirației.

Edemul pulmonar acut

Vezi Cap. 28 pentru detalii despre acest subiect.

Alte simptome

Pacienții cu IC pot prezenta și simptome gastrointestinale. Anorexia, greața și sațietatea precoce, asociate cu durere abdominală și senzație de plenitudine, sunt acuze frecvente care ar putea fi secundare edemului parietal intestinal și/sau congestiei hepatice. Congestia ficatului și distensia capsulei hepatice pot conduce la durere în cadranul abdominal superior drept. La pacienți cu IC severă, mai ales vârstnici cu arterioscleroză cerebrală și perfuzie cerebrală scăzută, pot fi observate uneori simptome neurologice precum confuzie, dezorientare și tulburări ale somnului și ale stării de dispoziție. Nicturia este frecventă în IC și poate contribui la insomnie.

EXAMINARE FIZICĂ

Examinarea clinică atentă este întotdeauna indicată în cadrul evaluării pacienților cu IC. Obiectivul examinării este identificarea cauzei IC, precum și evaluarea severității sindromului. Alte obiective importante ale examinării fizice sunt obținerea de informații suplimentare despre profilul hemodinamic și răspunsul la tratament, precum și determinarea prognosticului.

Aspectul general și semnele vitale

În IC ușoară sau moderată tabloul clinic este normal în repaus, cu excepția faptului că pacientul se simte inconfortabil când stă culcat mai mult de câteva minute. În formele mai severe de IC pacientul stă ridicat, respiră dificil și uneori nu își poate termina propozițiile din cauza dispneei. Tensiunea arterială sistolică este normală sau ridicată în IC precoce, dar în general este scăzută în IC avansată din cauza disfuncției severe a VS. Presiunea pulsului scade din cauza diminuării volumului bătaie. Tahicardia sinusală este un semn nespecific cauzat de accentuarea activității adrenergice. Vasoconstricția periferică ce produce extremități reci și cianoză a buzelor și a paturilor unghiale este cauzată de asemenea de activitatea adrenergică excesivă.

Venele jugulare

(Vezi și Cap. 9) Examinarea venelor jugulare permite estimarea presiunii atriale drepte. Presiunea venoasă jugulară se evaluează cel mai bine cu pacientul în decubit dorsal, înclinat la 45°. Presiunea venoasă jugulară ar trebui cuantificată în centimetri de apă (valoarea normală este $\leq$ 8 cm); se măsoară înălțimea în centimetri a coloanei de sânge venos vizibilă deasupra unghiului sternal și la valoarea obținută se adaugă 5 cm. În stadiile precoce ale IC presiunea venoasă este normală în repaus, dar crește până la valori anormale după aplicarea de presiune susținută (~aproximativ un minut) la nivel abdominal (reflux abdomeno-jugular pozitiv). Undele *v* gigantice indică prezența regurgitației tricuspidiene.

Examinarea pulmonară

Ralurile pulmonare (crepitații) sunt consecința transsudării de fluid din spațiul intravascular în alveole. La pacienți

cu edem pulmonar ralurile se ascultă la nivelul ambelor câmpuri pulmonare și sunt însoțite de wheezing expirator (astm cardiac). Când sunt prezente la persoane fără afecțiuni pulmonare, ralurile sunt specifice pentru IC. Este important de avut în vedere că ralurile sunt frecvent absente la pacienții cu IC cronică – inclusiv când presiunile de umplere ale VS sunt crescute – datorită creșterii drenajului limfatic al fluidului alveolar. Efuziunile pleurale apar din cauza creșterii presiunii în capilarele pleurale, cu transudarea consecutivă a fluidului în cavitățile pleurale. Deoarece venele pleurale drenează atât în circulația sistemică, cât și în cea pulmonară, efuziunile pleurale apar cel mai frecvent în caz de insuficiență biventriculară. Deși revărsatele pleurale sunt adeseori bilaterale în IC, atunci când sunt unilaterale apar mai frecvent pe partea dreaptă.

Examinarea cardiacă

Examinarea cordului – deși este esențială – adeseori nu oferă informații utile despre severitatea IC. În caz de cardiomegalie, punctul de impuls maxim (PIM) apare deplasat de obicei mai jos de spațiul intercostal V și/sau lateral de linia medioclaviculară, fiind palpabil la nivelul a două spații intercostale. Hipertrofia VS severă produce un impuls apical susținut. La unii pacienți, zgomotul cardiac trei (S_3) este audibil și palpabil la nivelul apexului. Pacienții cu dilatație sau hipertrofie ventriculară dreaptă pot avea impuls parasternal stâng prelungit, prezent pe toată durata sistolei. Zgomotul trei (sau *galopul protodiastolic*) este prezent de cele mai multe ori la pacienți cu supraîncărcare de volum, care au tahicardie și tahipnee, și adeseori indică disfuncție hemodinamică severă. Zgomotul cardiac patru (S_4) nu este un indicator specific de IC, dar de obicei este prezent la pacienți cu disfuncție diastolică. Suflurile de insuficiență mitrală și insuficiență tricuspidiană sunt frecvent prezente la pacienți cu IC avansată.

Abdomenul și extremitățile

Hepatomegalia este un semn important la pacienții cu IC. Când aceasta este prezentă, ficatul mărit este adeseori sensibil și poate pulsa în cursul sistolei dacă există insuficiență tricuspidiană. Ascita – un semn tardiv – apare din cauza creșterii presiunii în venele hepatice și în venele care drenează peritoneul. Icterul, de asemenea un semn tardiv în IC, este consecința disfuncției hepatice secundare congestiei hepatice și hipoxiei hepatocelulare și se asociază cu creșterea bilirubinei directe și indirecte.

Edemul periferic este o manifestare reprezentativă a IC, însă reprezintă un semn nespecific și de obicei este absent la pacienții tratați cu diuretice. Edemul periferic la pacienți cu IC este de obicei simetric și localizat în zonele declive (predominant la nivelul gleznelor și în regiunea pretibială la pacienții în ambulatoriu). În cazul persoanelor imobilizate la pat, edemul se localizează în regiunea sacrală (*edem presacral*) și la nivelul scrotului. Edemul persistent poate fi asociat cu indurație cutanată și modificări de pigmentare ale tegumentului.

Cașexia cardiacă

În formele cronice severe de IC poate apărea scădere ponderală marcantă și cașexie. Deși mecanismul cașexiei nu a fost înțeles în totalitate, acesta este foarte probabil multifactorial și include creșterea ratei metabolice de repaus; anorexie, greață și vărsături din cauza hepatomegaliei congestive și a plenitudinii abdominale; creșterea concentrațiilor circulante de citokine (de exemplu, TNF); și perturbarea absorbției intestinale din cauza congestiei venelor intestinale. Când este prezentă, cașexia reprezintă un factor de prognostic negativ.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul de IC este relativ ușor când pacientul prezintă semnele și simptomele clasice ale bolii; însă semnele și simptomele de IC nu au specificitate și nici sensibilitate pentru această boală. Prin urmare, un element cheie în stabilirea diagnosticului este existența unui indice înalt de suspiciune, în special la pacienții cu risc înalt. Când acești pacienți prezintă semne sau simptome de IC se recomandă efectuarea unor investigații de laborator adiționale.

Investigații de laborator de rutină

La pacienții cu IC debutată recent, precum și la cei cu IC cronică și decompensare acută se recomandă efectuarea unei hemoleucograme și dozarea electroliților, a azotului sangvin, creatininei serice și a enzimelor hepatice, precum și realizarea unui sumar de urină. La pacienți selectați se recomandă investigații pentru a depista diabetul zaharat (glicemia după repaus alimentar sau efectuarea unui test de toleranță la glucoză), dislipidemia (dozarea lipidelor sangvine după repaus alimentar) și anomaliile tiroidiene (dozarea hormonului stimulator tiroidian).

Electrocardiograma (ECG)

Efectuarea unei evaluări ECG cu 12 derivații este indicată de rutină. ECG-ul este foarte important, deoarece permite evaluarea ritmului cardiac, determinarea prezenței hipertrofiei VS sau a unui IM vechi (prezența sau absența undelor Q), precum și determinarea duratei complexului QRS pentru a stabili dacă pacientul evaluat ar putea obține beneficii dacă s-ar efectua terapie de resincronizare (vezi mai jos). Un ECG normal exclude practic disfuncția sistolică VS.

Radiografia toracică

Aceasta oferă informații utile despre dimensiunile și forma cordului, precum și despre starea vaselor pulmonare, și totodată poate identifica eventuale cauze non-cardiace ale simptomelor pacientului. Deși pacienții cu IC acută prezintă semne de hipertensiune pulmonară, edem interstițial și/sau edem pulmonar, la majoritatea pacienților cu IC cronică aceste manifestări sunt absente. Absența unor

astfel de modificări la pacienți cu IC cronică reflectă capacitatea crescută a vaselor limfatice de a transporta fluidul interstițial și/sau pulmonar.

Evaluarea funcției VS

Evaluarea imagistică neinvazivă a cordului (Cap. 12) este esențială pentru diagnosticarea, evaluarea și tratamentul IC. Cel mai util test este ecocardiografia 2-D/Doppler, care permite efectuarea unei evaluări semicantitative a dimensiunilor și a funcționării VS, precum și stabilirea prezenței sau a absenței anomaliilor de motilitate a valvelor și/sau a unor zone parietale ventriculare (fapt care ar indica un IM vechi). Prezența dilatației atriale stângi și a hipertrofiei VS, alături de anomalii ale umplerii diastolice VS (identificate prin ecografie Doppler color și pulsată), este utilă pentru evaluarea IC cu FE conservată. Ecocardiografia 2-D/Doppler este, de asemenea, neprețuită pentru măsurarea dimensiunilor VD și a presiunilor pulmonare, elemente critice în cadrul evaluării și al tratamentului cordului pulmonar (vezi mai jos). RMN-ul permite, de asemenea, efectuarea unei analize comprehensive a anatomiei și a funcționalității cardiace și la momentul actual reprezintă standardul de aur pentru evaluarea masei și a volumelor VS.

Cel mai util indicator al funcției VS este FE (raportul dintre volumul bătaie și volumul telediastolic). Deoarece FE este ușor de măsurat prin metode neinvazive și reprezintă un concept ușor de înțeles, acest parametru a fost acceptat pe scară largă de clinicieni. Din păcate, FE are numeroase limitări când este considerată o măsură a contractilității, deoarece este influențată de variații ale postsarcinii și/sau ale presarcinii. De exemplu, FEVS crește în caz de insuficiență mitrală din cauza propulsării sângelui în atriul stâng, aflat la presiune scăzută. Cu toate acestea, cu excepțiile indicate mai sus, când FE este normală (≥ 50%) funcția sistolică este de obicei adecvată, iar când FE este mult scăzută (<30-40%), contractilitatea este de asemenea diminuată.

Biomarkeri

Nivelurile circulante de peptide natriuretice reprezintă instrumente adjuvante utile pentru diagnosticarea pacienților cu IC. Atât peptida natriuretică de tip B (BNP), cât și pro-BNP N-terminală – substanțe eliberate de celulele cordului insuficient – reprezintă markeri relativ sensibili pentru prezența IC cu FE scăzută; acești markeri sunt crescuți (într-o măsură mai mică) și la pacienți cu IC și FE conservată. Însă este important de avut în vedere că nivelurile de peptide natriuretice cresc odată cu vârsta și, în caz de disfuncție renală, sunt mai mari la femei și pot fi crescute în IC dreaptă indiferent de etiologia acesteia. Concentrațiile pot fi în mod fals scăzute la pacienți cu obezitate și uneori se normalizează la pacienți care primesc tratament adecvat. Concentrația normală a peptidelor natriuretice la un pacient netratat este extrem de utilă pentru excluderea diagnosticului de IC. Alți biomarkeri – precum troponinele T și I, proteina C reactivă, receptorii pentru TNF și acidul uric – pot fi crescuți în caz de IC și oferă informații prognostice importante. Dozările repetate ale unuia sau ale mai multor biomarkeri ar putea în viitor să contribuie la ghidarea terapiei pentru IC, însă la momentul actual nu sunt recomandate în acest scop.

Testul de efort

Efectuarea unui test de efort (pe covorul rulant sau cicloergometru) nu este recomandată de rutină la pacienții cu IC, însă este utilă pentru evaluarea necesității transplantului cardiac la pacienți cu IC avansată (Cap. 18). Captarea maximă de oxigen (VO_2) < 14 ml/kg/min este asociată cu prognostic relativ rezervat. S-a dovedit în general că pacienții cu VO_2 < 14 ml/kg supraviețuiesc mai mult dacă sunt tratați prin transplant în loc de a primi tratament medical.

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

IC este similară și ar trebui diferențiată de (1) afecțiuni cu congestie circulatorie secundară retenției anormale de sare și apă, însă neasociate cu anomalii structurale sau funcționale cardiace (de exemplu, insuficiență renală) și (2) cauze non-cardiace de edem pulmonar (de exemplu, sindrom de detresă respiratorie acută). La majoritatea pacienților care prezintă semne și simptome clasice de IC, diagnosticul este relativ ușor. Însă chiar și clinicieni cu experiență au dificultăți în a diferenția dispneea cardiacă de cea cauzată de afecțiuni pulmonare (Cap. 5). În această privință se pot dovedi utile testele imagistice cardiace neinvazive, biomarkerii, testele funcționale pulmonare și radiografia toracică. Concentrația foarte scăzută a BNP sau a pro-BNP N-terminale este utilă pentru excluderea unei cauze cardiace a dispneei în astfel de situații. Edemul de la nivelul gleznelor poate fi cauzat de varice, obezitate, afecțiuni renale sau efecte gravitaționale. Când IC apare la pacienți cu FE conservată, poate fi dificil de stabilit contribuția relativă a IC la dispneea cauzată de o boală pulmonară cronică și/sau de obezitate.

℞ Tratament: INSUFICIENȚA CARDIACĂ

IC ar trebui privită ca un spectru continuu compus din patru stadii întrepătrunse. *Stadiul A* include pacienți cu risc înalt de a dezvolta IC, însă fără afectare cardiacă structurală sau simptome de IC (de exemplu, pacienți cu diabet zaharat sau hipertensiune arterială). *Stadiul B* include pacienți cu afecțiuni cardiace structurale, dar fără simptome de IC (de exemplu, pacienți cu antecedente de IM și disfuncție VS asimptomatică). *Stadiul C* cuprinde pacienți cu boală cardiacă structurală și simptome de IC (de exemplu, persoane cu antecedente de IM și care prezintă dispnee și oboseală). *Stadiul D* include pacienți cu IC refractară care necesită intervenții speciale (de exemplu, pacienți cu IC refractară aflați pe lista de așteptare pentru transplant cardiac). În

contextul acestui spectru continuu, ar trebui depuse toate eforturile pentru prevenirea IC, nu doar prin tratarea cauzelor prevenibile ale IC (de exemplu, hipertensiune arterială), ci și prin tratamentul pacienților din stadiile B și C cu medicamente care previn progresia bolii (de exemplu, inhibitori ECA și beta-blocante) și prin controlul simptomelor la pacienții din stadiul D.

DEFINIREA UNEI STRATEGII TERAPEUTICE ADECVATE PENTRU IC CRONICĂ După apariția bolii cardiace structurale, terapia depinde de clasificarea funcțională NYHA (Tabelul 17-2). Deși acest sistem de clasificare este foarte subiectiv și se caracterizează prin variabilitate înaltă de la un observator la altul, el a trecut testul timpului și continuă să fie larg aplicat la pacienții cu IC. În cazul pacienților asimptomatici cu disfuncție sistolică VS (clasa I), obiectivul ar trebui să fie încetinirea progresiei bolii prin blocarea sistemelor neuroumorale care conduc la remodelare cardiacă (vezi mai jos). La pacienții simptomatici (clasele II-IV) obiectivul primar ar trebui să fie diminuarea retenției de fluid, ameliorarea incapacității și reducerea riscului de progresie a bolii și deces. Aceste obiective impun în general o strategie care presupune combinarea diureticelor (pentru controlul retenției saline și hidrice) cu intervenții neuroumorale (pentru minimizarea remodelării cardiace).

TABELUL 17-2

CLASIFICAREA NEW YORK HEART ASSOCIATION (NYHA)

CAPACITATE FUNCȚIONALĂ	EVALUARE OBIECTIVĂ
Clasa I	Pacienți cu boală cardiacă, dar fără limitare a activității fizice. Efortul fizic obișnuit nu produce oboseală exagerată, palpitații, dispnee sau durere anginoasă.
Clasa II	Pacienți cu boală cardiacă ce determină limitare ușoară a activității fizice. Se simt confortabil în repaus. Efortul fizic obișnuit produce oboseală, palpitații, dispnee sau durere anginoasă.
Clasa III	Pacienți cu boală cardiacă ce determină limitare marcantă a activității fizice. Se simt confortabil în repaus. Efortul fizic de intensitate mai mică decât în mod obișnuit produce oboseală, palpitații, dispnee sau durere anginoasă.
Clasa IV	Pacienți cu boală cardiacă care nu le permite desfășurarea niciunei activități fizice fără disconfort. Simptomele de insuficiență cardiacă sau sindromul anginos pot fi prezente chiar și în repaus. Disconfortul se accentuează când pacientul încearcă să efectueze un efort fizic.

Sursă: adaptat după New York Heart Association, Inc., *Diseases of the Heart and Blood Vessels: Nomenclature and Criteria for Diagnosis*, 6th ed. Boston, Little Brown, 1964, p. 114.

TRATAMENTUL IC CU FRACȚIE DE EJECȚIE SCĂZUTĂ (< 40%)

Măsuri generale Clinicienii trebuie să identifice și să trateze afecțiuni precum hipertensiunea arterială, boala coronariană, diabetul zaharat, anemia sau apneea de somn, deoarece acestea tind să exacerbeze IC. Pacienții cu IC trebuie instruiți să oprească fumatul și să limiteze consumul de alcool la două băuturi standard pe zi la bărbați și o băutură pe zi la femei. În cazul celor suspectați că ar avea cardiomiopatie indusă de alcool ar trebui insistat pentru oprirea definitivă a consumului de etanol pe o perioadă nedefinită. Extremele de temperatură și efortul fizic ridicat ar trebui evitate. Anumite medicamente sunt cunoscute că agravează IC și ar trebui de asemenea evitate (Tabelul 17-3). De exemplu, antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS) – cum ar fi inhibitorii ciclooxigenazei 2 – nu sunt recomandate la pacienți cu IC, deoarece riscul de insuficiență renală și retenție lichidiană este puternic crescut în prezența funcției renale reduse sau a terapiei cu un inhibitor al ECA. Se recomandă vaccinarea antigripală și antipneumococică pentru a preveni infecțiile respiratorii. De importanță egală este informarea pacientului și a familiei în legătură cu IC, importanța unei diete corecte, precum și a respectării regimului medical. S-a constatat că este utilă supravegherea în regim ambulatoriu, efectuată de o asistentă specializată, precum și supravegherea în clinici specializate pentru tratarea pacienților cu IC, în special la pacienți cu forme avansate de boală.

TABELUL 17-3

FACTORII CARE AR PUTEA PRECIPITA DECOMPENSAREA ACUTĂ LA PACIENȚII CU INSUFICIENȚĂ CARDIACĂ CRONICĂ

Nerespectarea regimului alimentar
Ischemie miocardică/infarct miocardic
Aritmii (tahicardie sau bradicardie)
Întreruperea tratamentului pentru IC
Infecții
Anemie
Inițierea unor tratamente care agravează IC
- Blocante ale canalelor de calciu (verapamil, diltiazem)
- Beta-blocante
- AINS
- Agenți antiaritmici [toți agenții din clasa I, sotalol (clasa III)]
- Anticorpi anti-TNF

Consum de alcool
Sarcină
Agravarea hipertensiunii arteriale
Insuficiență valvulară acută

Notă: IC, insuficiență cardiacă, AINS, medicamente antiinflamatorii nesteroidiene; TNF, factor de necroză tumorală.

Activitate Deşi efortul fizic intensiv nu este recomandat în IC, activitatea fizică moderată efectuată în mod regulat s-a dovedit benefică la pacienţii cu IC clasa I-III NYHA. În cazul pacienţilor euvolemici, exerciţiile izotonice regulate precum mersul pe jos sau pedalatul la o bicicletă staţionară ar trebui încurajate, în funcţie de toleranţă. Unele studii clinice care au evaluat impactul efortului fizic au dovedit că se poate obţine reducerea simptomelor, creşterea capacităţii de efort şi îmbunătăţirea calităţii şi a duratei vieţii. Beneficiile scăderii ponderale prin limitarea aportului caloric nu au fost dovedite în mod cert.

Dietă Limitarea aportului de sodiu la 2-3 g/zi este recomandată pentru toţi pacienţii cu IC şi FE normală sau scăzută. O restricţie mai severă (< 2 g/zi) poate fi avută în vedere în caz de IC moderată sau severă. Restricţia lichidiană în general nu este necesară decât dacă pacientul dezvoltă hiponatremie (< 130 mEq/L), care poate apărea din cauza activării sistemului renină-angiotensină, a secreţiei excesive de hormon antidiuretic sau a pierderilor de sare în exces faţă de pierderile de apă din cauza tratamentului diuretic. Limitarea aportului hidric (2 litri/zi) ar trebui luată în considerare la pacienţii cu hiponatremie şi la cei în cazul cărora retenţia lichidiană este dificil de controlat în ciuda dozelor înalte de diuretice şi a restricţiei sodice. Aportul suplimentar de calorii se recomandă pacienţilor cu IC avansată şi scădere ponderală neintenţionată sau atrofie musculară (caşexie cardiacă); însă la aceşti pacienţi steroizii anabolizanţi nu sunt recomandaţi, deoarece pot induce retenţie lichidiană. Folosirea suplimentelor dietetice ar trebui evitată la persoanele cu IC simptomatică, deoarece nu are beneficii dovedite şi există riscul de interacţiuni semnificative cu tratamentele dovedite a fi utile în IC.

Diuretice Multe dintre manifestările clinice ale IC moderate sau severe sunt consecinţa retenţiei hidrosaline excesive care conduce la expansiune de volum şi simptome congestive. Diureticele (**Tabelul 17-4**) sunt singurele medicamente care permit controlul adecvat al retenţiei de fluide în formele avansate de IC şi ar trebui folosite pentru a normaliza şi a menţine volumul la pacienţii cu simptome congestive (dispnee, ortopnee, edem) sau semne de presiune de umplere crescută (raluri, distensie a venelor jugulare sau edeme periferice). Furosemidul, torsemida şi bumetanida acţionează la nivelul ansei Henle (diuretice de ansă) prin inhibarea reversibilă a reabsorbţiei de Na^+, K^+ şi Cl^- în porţiunea groasă ascendentă a ansei Henle; tiazidele şi metolazona reduc absorbţia Na^+ şi Cl^- în prima jumătate a tubului contort distal; iar diureticele care economisesc potasiul – precum spironolactona – acţionează la nivelul ductului colector.

Deşi toate diureticele cresc excreţia de sodiu şi volumul urinar, ele diferă în ceea ce priveşte potenţa şi proprietăţile farmacologice. În timp ce diureticele de ansă măresc excreţia fracţională de sodiu cu 20-25%, diureticele tiazidice o cresc doar cu 5-10% şi tind să îşi piardă eficacitatea la pacienţi cu insuficienţă renală moderată sau severă (creatinină > 2,5 mg/dl). Prin urmare, diureticele de ansă sunt medicamentele utilizate în general pentru normalizarea volumului la pacienţii cu IC. Tratamentul diuretic ar trebui iniţiat cu doze mici (Tabelul 17-4) care apoi se cresc cu atenţie până la ameliorarea semnelor şi a simptomelor de supraîncărcare lichidiană, încercând să se ajungă la „greutatea uscată" a pacientului. Aceasta implică de obicei numeroase ajustări ale dozelor pe parcursul mai multor zile (şi uneori săptămâni la pacienţi cu supraîncărcare lichidiană severă). Administrarea intravenoasă de diuretice ar putea fi necesară pentru ameliorarea rapidă a congestiei şi poate fi efectuată în siguranţă inclusiv în regim ambulatoriu. După ameliorarea congestiei, tratamentul diuretic ar trebui continuat pentru a preveni recurenţa retenţiei hidrosaline.

Rezistenţa la terapia diuretică poate fi determinată de necomplianţa pacientului, efectul direct al tratamentului cronic cu diuretice asupra funcţiei renale sau progresia IC. Adăugarea de tiazide sau metolazonă – o dată sau de două ori pe zi – la diureticele de ansă poate fi avută în vedere la pacienţii cu retenţie lichidiană persistentă, în ciuda administrării unor doze mari de diuretice de ansă. În acest context, precum şi la pacienţi cu insuficienţă renală cronică, metolazona are în general potenţă mai mare şi durată de acţiune mult mai lungă în comparaţie cu tiazidele. Însă folosirea zilnică în mod cronic – în special a metolazonei – ar trebui evitată pe cât posibil din cauza riscului de tulburări electrolitice şi depleţie de volum. Ultrafiltrarea şi dializa ar putea fi folosite în cazurile de retenţie lichidiană refractară care nu răspunde la doze mari de diuretice, fiind dovedit faptul că pe termen scurt sunt metode eficace.

Efecte adverse Diureticele au potenţialul de a produce depleţie de electroliţi şi volum, precum şi de a agrava azotemia. În plus, ele pot accentua activarea neurohormonală şi progresia bolii. Unul dintre cele mai importante efecte adverse ale tratamentului diuretic este modificarea homeostaziei potasiului (hipokaliemie sau hiperkaliemie), care măreşte riscul de aritmii cardiace potenţial fatale. În general, atât diureticele de ansă, cât şi diureticele tiazidice produc hipokaliemie, în timp ce spironolactona, eplerenona şi triamterenul cauzează hiperkaliemie.

PREVENIREA PROGRESIEI BOLII (TABELUL 17-4) Medicamentele care interferează cu activarea excesivă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron şi a sistemului adrenergic pot ameliora simptomele de IC cu FE scăzută prin stabilizarea şi/sau inversarea remodelării cardiace. În această privinţă, inhibitorii ECA şi beta-blocantele s-au impus ca elemente de bază ale terapiei moderne pentru IC cu FE scăzută.

Inhibitorii ECA Există foarte multe dovezi care susţin folosirea IECA la pacienţi simptomatici şi asimptomatici (**Figurile 17-3 şi 17-4**) cu FE scăzută (<40%). IECA interferează cu sistemul renină-angiotensină prin inhibiţia enzimei responsabile pentru conversia angiotensinei I în angiotensină II. Dar pentru că IECA inhibă şi kininaza II, aceştia pot creşte nivelul bradikininei, ceea ce contribuie la efectele benefice ale blocării angiotensinei. IECA stabilizează remodelarea VS, ameliorează simptomele, reduc ratele de spitalizare

TABELUL 17-4

MEDICAMENTE FOLOSITE PENTRU TRATAMENTUL INSUFICIENȚEI CARDIACE CRONICE (FE <40%)

	DOZĂ DE INIȚIERE	DOZĂ MAXIMĂ
Diuretice		
Furosemid	20-40 mg x 1-2/zi	400 mg/zi[a]
Torsemidă	10-20 mg x 1-2/zi	200 mg/zi[a]
Bumetanidă	0,5-1,0 mg x 1-2/zi	10 mg/zi[a]
Hidroclorotiazidă	25 mg/zi	100 mg/zi[a]
Metolazonă	2,5-5,0 mg x 1-2/zi	20 mg/zi[a]
Inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei		
Captopril	6,25 mg x 3/zi	50 mg x 3/zi
Enalapril	2,5 mg x 2/zi	10 mg x 2/zi
Lisinopril	2,5-5,0 mg/zi	20-35 mg/zi
Ramipril	1,25-2,5 mg x 2/zi	2,5-5 mg x 2/zi
Trandolapril	0,5 mg/zi	4 mg/zi
Blocante ale receptorilor pentru angiotensină		
Valsartan	40 mg x 2/zi	160 mg x 2/zi
Candesartan	4 mg/zi	32 mg/zi
Irbesartan	75 mg/zi	300 mg/zi[b]
Losartan	12,5 mg/zi	50 mg/zi
Beta-blocante		
Carvedilol	3,125 mg x 2/zi	25-50 mg x 2/zi
Bisoprolol	1,25 mg/zi	10 mg/zi
Metoprolol succinat CR	12,5-25 mg/zi	Doză țintă 200 mg/zi
Terapii adiționale		
Spironolactonă	12,5-25 mg/zi	25-50 mg/zi
Eplerenonă	25 mg/zi	50 mg/zi
Combinație de hidralazină/izosorbid dinitrat	10-25 mg/10 mg x 3/zi	75 mg/40 mg x 3/zi
Doză fixă de hidralazină/izosorbid dinitrat	37,5 mg/20 mg (o tabletă) x 3/zi	75 mg/40 mg (două tablete) x 3/zi
Digoxină	0,125 mg/zi	≤0,375 mg/zi[b]

[a] Doza trebuie titrată până la reducerea simptomelor de congestie ale pacientului.
[b] Doza țintă nu este stabilită.

și cresc supraviețuirea. Deoarece retenția lichidiană poate atenua efectele IECA, este preferabil să se optimizeze doza de diuretic înainte de inițierea tratamentului cu un IECA. Însă poate fi necesară reducerea dozei de diuretic înainte de a începe terapia, pentru a preveni hipotensiunea simptomatică. Tratamentul cu IECA ar trebui inițiat cu doze mici care vor fi mărite progresiv în funcție de toleranța pacientului. Dozele de IECA ar trebui crescute până când se ajunge la valorile dovedite a fi eficace în studiile clinice (Tabelul 17-4). Dozele mai mari sunt mai eficiente decât dozele mici în ceea ce privește prevenirea spitalizărilor.

Efecte adverse Majoritatea efectelor adverse sunt determinate de blocarea sistemului renină-angiotensină. Diminuarea presiunii sangvine și azotemia ușoară, care pot apărea la începutul tratamentului sunt, în general bine tolerate și nu necesită scăderea dozelor de IECA. Însă dacă hipotensiunea arterială produce amețeală sau dacă disfuncția renală devine severă, reducerea dozelor devine necesară. Retenția de potasiu ar putea, de asemenea, fi problematică la pacienții care primesc suplimente cu potasiu sau diuretice care economisesc potasiul. Retenția de potasiu care nu răspunde la aceste măsuri poate impune reducerea dozei de IECA.

Efectele secundare ale IECA, determinate de creșterea nivelului de kinină, includ tuse seacă (10-15% dintre pacienți) și angioedem (1% dintre pacienți). La persoanele care nu

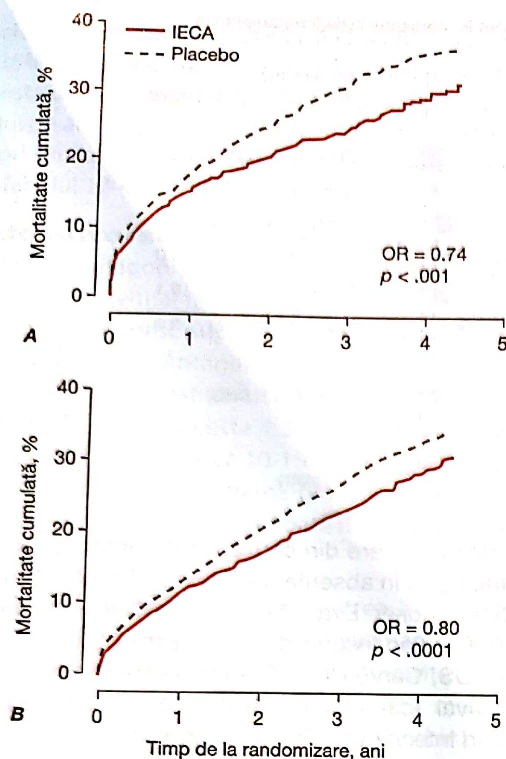


FIGURA 17-3

Meta-analiză a inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) la pacienți cu insuficiență cardiacă și fracție de ejecție scăzută. ***A***. Curbele Kaplan-Meier pentru mortalitatea a 5 966 de pacienți cu IC și FE scăzută, tratați cu IECA după un infarct miocardic acut (trei studii clinice). ***B***. Curbele Kaplan-Meier pentru mortalitatea a 12 763 de pacienți cu IC și FE scăzută, tratați cu IECA în cinci studii clinice (inclusiv după infarct miocardic). Se observă că beneficiile tratamentului cu IECA apar devreme în cursul tratamentului și persistă pe termen lung. *(Modificat după Flather et al: Lancet 355:1575, 2000.)*

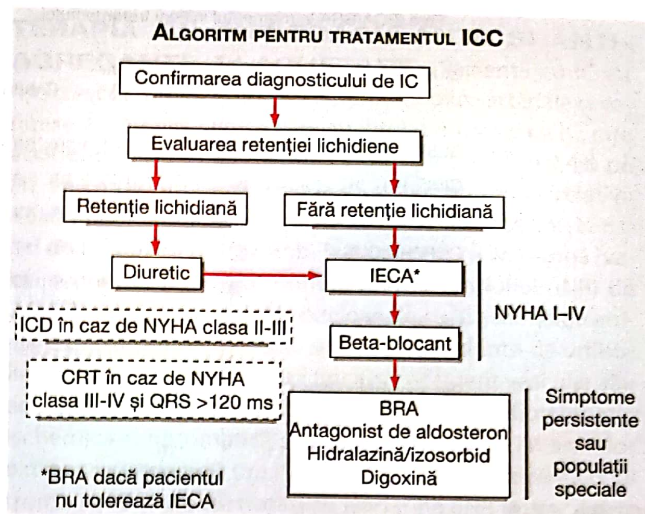


FIGURA 17-4

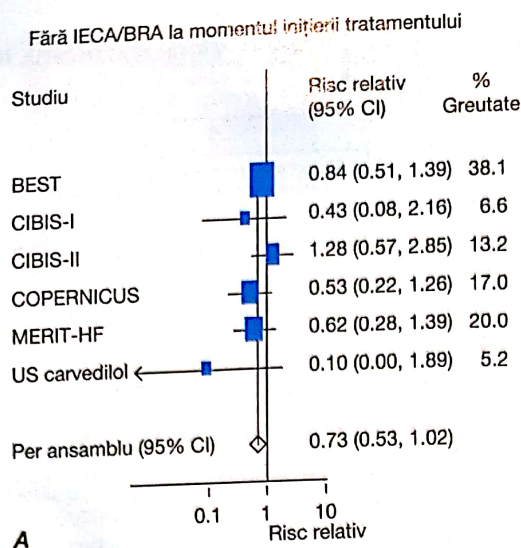
Algoritm terapeutic pentru pacienți cu insuficiență cardiacă și fracție de ejecție scăzută. După stabilirea diagnosticului de IC, este important să se corecteze retenția lichidiană a pacienților înainte de inițierea administrării unui IECA (sau a unui BRA dacă pacientul nu are toleranță pentru IECA). Administrarea de beta-blocante ar trebui începută după ce retenția lichidiană a fost tratată și/sau doza țintă de IECA a fost atinsă. Dacă pacientul rămâne simptomatic se poate asocia un BRA, antagonist de aldosteron sau digoxină, realizându-se o „terapie triplă". Combinația cu doze fixe de hidralazină/izosorbid dinitrat ar trebui asociată la tratamentul cu IECA și beta-blocante la pacienți afroamericani cu IC clasa II-IV NYHA. La pacienți cu indicație, utilizarea unor dispozitive de susținere a funcției cardiace poate fi avută în vedere în asociere cu terapia farmacologică. IC, insuficiență cardiacă; IECA, inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei; BRA, blocant al receptorilor pentru angiotensină; NYHA, New York Heart Association; CRT, terapie de resincronizare cardiacă; ICD, defibrilator cardiac implantabil.

pot tolera IECA din cauza tusei sau a angioedemului, pentru prima linie de tratament se recomandă folosirea blocantelor receptorilor pentru angiotensină (BRA; vezi mai jos). La pacienţii care nu tolerează IECA din cauza hiperkaliemiei sau a insuficienţei renale este probabil să apară efecte similare şi în cazul administrării de BRA. În aceste situaţii ar trebui luată în considerare combinaţia dintre hidralazină şi nitrat (Tabelul 17-4).

Blocantele receptorilor pentru angiotensină Aceste medicamente sunt bine tolerate de pacienţii care nu pot primi IECA din cauza tusei, a erupţiei cutanate sau a angioedemului. BRA ar trebui folosite la pacienţi simptomatici şi asimptomatici cu FE <40% care nu pot primi IECA din alte motive decât hiperkaliemie sau insuficienţă renală (Tabelul 17-4). Deşi atât IECA, cât şi BRE inhibă sistemul renină-angiotensină, aceşti agenţi acţionează prin mecanisme diferite. În timp ce IECA blochează enzima responsabilă pentru transformarea angiotensinei I în angiotensină II, BRA blochează efectele angiotensinei II la nivelul receptorilor de tip 1 pentru angiotensină. Unele studii clinice au demonstrat un beneficiu terapeutic al asocierii unui BRA cu un IECA la pacienţi cu IC cronică. Când se administrează împreună cu beta-blocante, BRA inversează procesul de remodelare VS, ameliorează simptomele pacienţilor, previn spitalizările şi cresc supravieţuirea.

Efecte adverse Atât IECA cât şi BRE au efecte similare asupra presiunii sangvine, funcţiei renale şi a nivelului de potasiu. Prin urmare, complicaţiile precum hipotensiune simptomatică, azotemie şi hiperkaliemie sunt similare pentru ambele clase de medicamente.

Beta-blocantele Terapia cu beta-blocante reprezintă un progres major în tratamentul pacienţilor cu FE scăzută (Fig. 17-5). Aceste medicamente interferează cu efectele negative ale activării susţinute a sistemului nervos adrenergic, prin antagonizarea competitivă a unuia sau a mai multor receptori adrenergici (α_1, β_1 şi β_2). Deşi există



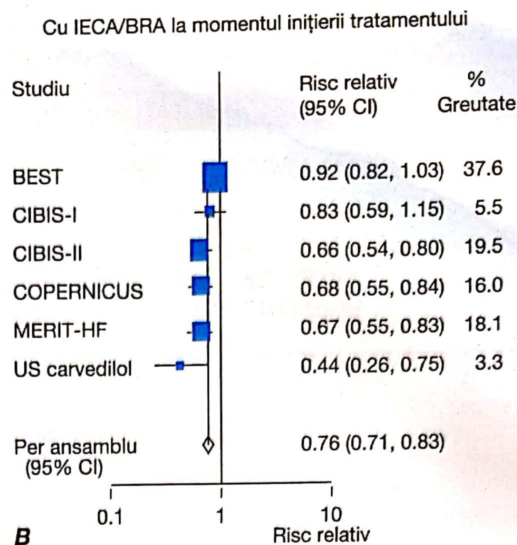


FIGURA 17-5
Meta-analiză a efectelor beta-blocantelor asupra mortalității la pacienți cu IC și FE scăzută. Efectul beta-blocantelor versus placebo la pacienți care nu primeau (*A*) sau primeau (*B*) un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) sau un blocant al receptorilor pentru angiotensină (BRA) la momentul inițierii tratamentului, în șase studii clinice. S-a înregistrat un impact similar al terapiei cu beta-blocante asupra mortalității generale, precum și asupra mortalității și a ratei de spitalizare din cauza insuficienței cardiace, atât în prezența, cât și în absența tratamentului cu IECA sau BRA. BEST, Beta-blocker Evaluation of Survival Trial (bucindolol); CIBIS, Cardiac Insufficiency BIsoprolol Study (bisoprol); COPERNICUS, Carvedilol prOsPEctive RaNdomIzed Cumulative Survival (carvedilol); MERIT-HF, Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Heart Failure (metoprolol CR/XL). (*Modificat după Krum et al: Eur Heart J 26:2154, 2005.*)

numeroase beneficii potențiale ale blocării tuturor acestor receptori, majoritatea efectelor negative ale activării adrenergice sunt mediate de receptorii de tip β_1. Când se administrează împreună cu IECA, beta-blocantele inversează remodelarea VS, ameliorează simptomele pacienților, previn spitalizările și cresc supraviețuirea. Prin urmare, beta-blocantele sunt indicate pentru pacienții cu IC simptomatică sau asimptomatică și FE <40%.

La fel ca în cazul tratamentului cu IECA, administrarea de beta-blocante ar trebui începută cu doze mici (Tabelul 17-4), urmată de mărirea progresivă a acestora dacă dozele mici sunt bine tolerate. Dozele ar trebui mărite până când sunt similare cu cele dovedite a fi eficace în cadrul studiilor clinice (Tabelul 17-4). Dar spre deosebire de IECA, ale căror doze pot fi mărite relativ rapid, titrarea beta-blocantelor nu ar trebui realizată la intervale mai mici de 2 săptămâni, deoarece inițierea și/sau creșterea dozelor acestor agenți pot agrava retenția lichidiană din cauza diminuării suportului adrenergic pentru inimă și sistemul circulator. Prin urmare, este important să se optimizeze doza de diuretic înainte de a începe terapia cu beta-blocante. Probabilitatea apariției retenției lichidiene este maximă în primele 3-5 zile de tratament și se manifestă prin mărirea greutății corporale și/sau simptome de agravare a IC. Retenția crescută de lichid se poate trata prin creșterea dozei de diuretice. La unii pacienți doza de beta-blocant trebuie redusă.

Contrar raportărilor inițiale, rezultatele combinate ale studiilor clinice sugerează că terapia cu beta-blocante este bine tolerată de majoritatea (≥ 85%) pacienților cu IC, inclusiv de cei cu boli asociate precum diabet zaharat, boală pulmonară obstructivă cronică și boală vasculară periferică. Cu toate acestea, există un subgrup de pacienți (10-15%) la care intoleranța la beta-blocante persistă și se manifestă prin agravarea retenției lichidiene, a hipotensiunii sau a bradicardiei.

Efecte adverse Efectele adverse ale beta-blocantelor sunt asociate în general cu complicațiile predictibile determinate de interferența cu sistemul nervos adrenergic. Aceste reacții apar în general în primele câteva zile de la inițierea terapiei și răspund de obicei la ajustarea dozelor de medicamente concomitente, după cum a fost descris mai sus. Terapia cu beta-blocante poate conduce la bradicardie și/sau poate exacerba blocul atrioventricular. Prin urmare, doza de beta-blocant ar trebui redusă dacă frecvența cardiacă scade <50 bătăi/min sau dacă apare bloc atrioventricular de gradul doi sau trei ori hipotensiune simptomatică. Beta-blocantele nu sunt recomandate pentru pacienții cu astm și bronhospasm activ. Beta-blocantele care blochează și receptorii α_1 pot cauza și reacții adverse secundare vasodilatației.

Antagoniștii aldosteronului Deși clasificate ca diuretice care economisesc potasiul, medicamentele care blochează efectele aldosteronului (spironolactonă și eplerenonă) au efecte benefice independente de efectele acestor agenți asupra echilibrului sodiului. Deși IECA pot reduce temporar secreția de aldosteron, tratamentul cronic se asociază cu revenirea rapidă a aldosteronului la valori similare cu cele dinaintea inhibiției ECA. Prin urmare, administrarea unui antagonist al aldosteronului este recomandată

la pacienți cu insuficiență cardiacă clasa IV sau clasa III cu FE < 35% (anterior clasa IV) și care primesc terapie standard ce constă din diuretice, IECA și beta-blocante. Doza antagonistului de aldosteron ar trebui crescută până când ajunge la valori similare cu cele dovedite a fi eficace în studiile clinice (Tabelul 17-4).

Efecte adverse Problema principală în cazul tratamentului cu antagoniști ai aldosteronului este apariția hiperkaliemiei potențial fatale, care se observă mai frecvent la pacienți ce primesc suplimente cu potasiu sau care au insuficiență renală. Antagoniștii aldosteronului nu sunt recomandați când creatinina serică este > 2,5 mg/dl (sau clearanceul la creatinină este < 30 ml/min) sau când potasiul seric este > 5 mmol/l. La 10-15% dintre pacienții tratați cu spironolactonă poate apărea ginecomastie dureroasă, situație în care spironolactona poate fi înlocuită cu eplerenonă.

POPULAȚII SPECIALE Asocierea hidralazină/izosorbid dinitrat (Tabelul 17-4) este recomandată ca parte a terapiei standard (alături de beta-blocante și IECA) la pacienți afroamericani cu IC clasa II-IV. Deși mecanismul exact care stă la baza efectelor acestei combinații nu se cunoaște, se consideră că acestea se datorează acțiunilor NO asupra circulației periferice. Studii recente sugerează că asocierea hidralazină/izosorbid dinitrat este mai eficace la pacienți cu anumiți markeri genetici (polimorfisme) localizați la nivelul genelor care codifică sintetaza endotelială a oxidului nitric (NOS3) și aldosteron-sintetaza.

TRATAMENTUL PACIENȚILOR CARE RĂMÂN SIMPTOMATICI După cum a fost menționat mai sus, un IECA (sau un BRA) plus un beta-blocant ar trebui să reprezinte terapia standard de fond pentru pacienții cu IC și FEVS scăzută. La persoanele cu simptome persistente sau progresive în ciuda terapiei optimizate cu un IECA și un beta-blocant ar trebui luate în considerare alte medicamente. Agenții care pot fi folosiți ca terapie adițională includ un BRA, spironolactonă, combinația hidralazină/izosorbid dinitrat sau digitală. Alegerea optimă a terapiilor adiționale pentru îmbunătățirea rezultatelor nu a fost încă definită. Prin urmare, alegerea unui agent specific va fi influențată de considerații clinice, tensiune arterială și rasă. Tripla combinație compusă dintr-un IECA, un BRA și un antagonist al aldosteronului nu ar trebui folosită, din cauza riscului crescut de hiperkaliemie.

Digoxina este recomandată la pacienții cu disfuncție sistolică VS și fibrilație atrială concomitentă și ar trebui luată în considerare la pacienții care au semne și simptome de IC în ciuda tratamentului standard cu IECA și beta-blocante. Terapia cu digoxină este inițiată și continuată cu doze de 0,125-0,25 mg zilnic. La majoritatea pacienților doza ar trebui să fie 0,125 mg/zi, iar nivelul seric al digoxinei se recomandă a fi menținut < 1,0 ng/ml, în special la pacienți vârstnici, cu disfuncție renală sau foarte slabi. Dozele (și concentrațiile plasmatice) par a fi mai puțin benefice. Nu există indicație pentru folosirea unor doze de încărcare la inițierea terapiei cu digoxină pentru pacienți cu IC.

TERAPIA CU ANTICOAGULANTE ȘI ANTIAGREGANTE PLACHETARE Pacienții cu IC au risc crescut de evenimente tromboembolice arteriale și venoase. În studiile clinice care au înrolat pacienți cu IC, rata accidentelor vasculare a fost cuprinsă între 1,3 și 2,4% pe an. Se consideră că disfuncția VS determină staza relativă a sângelui în camerele cardiace dilatate, ceea ce crește riscul de formare a unui tromb. Tratamentul cu warfarină [valoare țintă a raportului normalizat internațional (INR) de 2,0-3,0] este recomandat la persoanele cu IC și fibrilație atrială cronică sau paroxistică, sau cu antecedente de embolie sistemică sau pulmonară (inclusiv accident vascular sau accident ischemic tranzitoriu). Pacienții cu cardiomiopatie ischemică simptomatică sau asimptomatică și IM anterior extins produs recent sau IM recent asociat cu prezența unui tromb în VS ar trebui tratați cu warfarină (INR țintă 2,0-3,0) în primele 3 luni după IM, cu excepția situațiilor în care acest medicament este contraindicat.

Aspirina se recomandă pentru pacienții cu IC și boală cardiacă ischemică în scopul prevenirii IM și a decesului. Însă este preferabil a se folosi doze mici de aspirină (75 sau 81 mg), deoarece la doze mai mari există riscul de agravare a IC.

TRATAMENTUL ARITMIILOR CARDIACE (Vezi și Cap. 16) Fibrilația atrială apare la 15-30% dintre pacienții cu IC și reprezintă o cauză frecventă de decompensare cardiacă. Majoritatea agenților antiaritmici, cu excepția amiodaronei și dofetilidei, au efecte inotrope negative și sunt proaritmici. Amiodarona este un antiaritmic din clasa a III-a cu efecte inotrope și/sau proaritmice minime sau negative și eficacitate împotriva majorității aritmiilor supraventriculare. Amiodarona este medicamentul de elecție pentru restabilirea și menținerea ritmului sinusal, putând chiar ameliora rata de succes a cardioversiei electrice la pacienți cu IC. Amiodarona mărește nivelul de fenitoină și digoxină și crește INR la pacienții care iau warfarină. Prin urmare, în cazul inițierii terapiei cu amiodaronă este adeseori necesară reducerea dozelor acestor medicamente cu până la 50%. Riscul de efecte adverse – cum ar fi hipertiroidie, hipotiroidie, fibroză pulmonară și hepatită – este relativ scăzut, în special dacă dozele de amiodaronă sunt mici (100-200 mg/zi).

Defibrilatoarele cardiace implantabile (ICD; vezi mai jos) sunt foarte eficace pentru tratamentul recurențelor de tahicardie ventriculară susținută și/sau fibrilație ventriculară la pacienți cu IC și aritmii recurente și/sau sincopă cardiacă și pot fi folosite ca terapie unică sau în asociere cu amiodaronă și/sau un beta-blocant (Cap. 16). Aritmiile ventriculare nu ar trebui tratate cu un agent antiaritmic în absența montării unui ICD.

TERAPIA CU DISPOZITIVE

Resincronizarea cardiacă Aproximativ o treime dintre pacienții cu FE scăzută și IC simptomatică (clasa III-IV NYHA) prezintă o durată a QRS > 120 ms. Această anomalie de conducere inter- sau intraventriculară a fost folosită pentru identificarea pacienților cu asincronism de contracție ventriculară. Consecințele mecanice ale

asincronismului ventricular includ: umplere ventriculară suboptimală, reducerea contractilității VS, creșterea duratei (și, deci, a severității) insuficienței mitrale și mișcări paradoxale ale pereților ventriculari. *Stimularea biventriculară*, numită și *terapie de resincronizare cardiacă* (CRT), stimulează ambele ventricule aproape simultan și ameliorează astfel coordonarea contracției ventriculare, cu reducerea severității insuficienței mitrale. Adăugarea CRT la tratamentul farmacologic optim, la pacienți în ritm sinusal, scade semnificativ mortalitatea și rata spitalizărilor, determină inversarea remodelării VS și ameliorează calitatea vieții și capacitatea de efort. Prin urmare, CRT este recomandată la pacienții în ritm sinusal cu FE < 35% și durată a QRS > 120 ms, precum și la cei care continuă să prezinte simptome (clasa III-IV NYHA) în pofida terapiei medicamentoase optime. Beneficiile CRT la pacienții cu fibrilație atrială nu au fost stabilite.

Defibrilatoare cardiace implantabile (Vezi și Cap. 16) Implantarea profilactică a unui ICD la pacienți cu IC ușoară sau moderată (clasa II-III NYHA) s-a dovedit a reduce incidența morții subite cardiace la pacienți cu cardiomiopatie ischemică sau non-ischemică. Prin urmare, implantarea unui ICD ar trebui luată în considerare pentru pacienți cu IC clasa II-III NYHA și FE < 30-35% care deja primesc terapie medicamentoasă optimă constituită dintr-un IECA (sau BRA), un beta-blocant și un antagonist de aldosteron. Când există indicație, ICD poate fi combinat cu un stimulator biventricular.

TRATAMENTUL IC CU FRACȚIE DE EJECȚIE PĂSTRATĂ (> 40-50%) În ciuda cantității mari de informație cu privire la evaluarea și la tratamentul IC cu FE scăzută, pentru tratamentul pacienților cu IC și FE conservată nu există terapii farmacologice sau dispozitive dovedite a fi eficace și/sau aprobate. Prin urmare, se recomandă ca eforturile terapeutice inițiale să fie orientate – pe cât posibil – împotriva bolii de bază (de exemplu, ischemie miocardică, hipertensiune arterială) asociată cu IC cu FE menținută. Factorii precipitanți – cum ar fi tahicardie sau fibrilație atrială – ar trebui tratați cât mai curând posibil prin controlul frecvenței cardiace și restaurarea ritmului sinusal când este cazul. Dispneea se tratează prin reducerea volemiei (limitarea aportului de sodiu și administrare de diuretice), scăderea volumului sangvin central (nitrați) sau diminuarea activării neurohormonale folosind IECA, BRA și/sau beta-blocante. Tratamentul cu diuretice și nitrați ar trebui inițiat la doze mici, pentru a evita hipotensiunea arterială și oboseala.

IC ACUTĂ

Definirea unei strategii terapeutice adecvate Obiectivele terapeutice pentru tratamentul IC acute sunt: (1) corectarea tulburărilor hemodinamice care au provocat simptomele ce au determinat spitalizarea, (2) identificarea și tratamentul factorilor reversibili care au precipitat decompensarea și (3) restabilirea unui regim farmacologic eficace care să prevină progresia bolii și recurențele. În majoritatea cazurilor aceasta va necesita spitalizare, adeseori într-o unitate de terapie intensivă. Trebuie insistat pentru identificarea cauzelor care au precipitat tulburările clinice, cum ar fi infecții, aritmii, nerespectarea regimului dietetic, embolie pulmonară, endocardită infecțioasă, forme oculte de ischemie/infarct miocardic sau stres ambiental și/sau emoțional (Tabelul 17-3), deoarece îndepărtarea acestor cauze este esențială pentru succesul tratamentului.

Principalii doi factori determinanți ai IC acute sunt presiunea de umplere a VS crescută și scăderea debitului cardiac. Adeseori, debitul cardiac scăzut se asociază cu creșterea rezistenței vasculare sistemice (RVS) din cauza activării neurohormonale excesive. Deoarece aceste tulburări hemodinamice se pot produce separat sau împreună, pacienții cu IC se prezintă în general cu unul din patru profiluri hemodinamice fundamentale (**Fig. 17-6**): presiune de umplere a VS normală asociată cu perfuzie normală (Profilul A), presiune de umplere a VS crescută asociată cu perfuzie normală (Profilul B), presiune de umplere a VS crescută asociată cu perfuzie scăzută (Profilul C) și presiune de umplere a VS normală sau scăzută asociată cu perfuzie tisulară scăzută (Profilul L).

Prin urmare, strategia terapeutică folosită pentru abordarea pacienților cu IC acută ar trebui adaptată în funcție de tabloul hemodinamic al pacientului. Când este posibil, obiectivul ar trebui să fie restaurarea profilului hemodinamic normal (Profilul A). În multe situații, prezentarea hemodinamică a pacientului poate fi aproximată pe baza examinării clinice. De exemplu, pacienții cu presiuni de umplere ale VS crescute prezintă în general semne de retenție lichidiană (raluri, distensia venelor jugulare, edeme periferice) și sunt numiți „pacienți umezi", în timp ce pacienții cu debit cardiac scăzut și RVS crescută au în general perfuzie tisulară scăzută manifestată prin extremități reci și sunt numiți „pacienți reci". Cu toate acestea, trebuie avut în vedere că pacienții cu insuficiență cardiacă cronică pot să nu prezinte raluri sau semne de edeme periferice la momentul prezentării inițiale cu decompensare acută, care poate conduce la neidentificarea presiunilor de umplere crescute. În cazul acestor pacienți ar putea fi potrivită monitorizarea hemodinamică invazivă.

Pacienții fără congestie și cu perfuzie tisulară normală sunt numiți pacienți „uscați" și respectiv „calzi". Când pacienți cu IC acută se prezintă la spital având profilul A, simptomele acestora sunt cauzate adeseori de alte boli decât IC (de exemplu, afecțiuni pulmonare sau hepatice, sau ischemie miocardică tranzitorie). Însă mai frecvent se întâmplă ca pacienții cu IC acută să se prezinte cu simptome congestive [„pacienți calzi și umezi" (profilul B)], situație în care tratamentul cu diuretice și vasodilatatoare este justificat pentru a reduce presiunea de umplere VS crescută. Profilul B include majoritatea pacienților cu edem pulmonar acut. Tratamentul acestei afecțiuni potențial fatale este descris în Cap. 28.

Pacienții se pot prezenta cu congestie, RVS mult crescută și debit cardiac scăzut [„pacienți reci și umezi" (Profilul C)]. În aceste situații, debitul cardiac poate fi crescut și presiunea de umplere VS scăzută prin administrare

Presiune de umplere VS crescută?

↓ DC? ↑ RVS?	Nu	Da
Nu	Profil A „Cald şi uscat"	Profil B „Cald şi umed"
Da	Profil L „Rece şi uscat"	Profil C „Rece şi umed"

FIGURA 17-6

Profilurile hemodinamice la pacienţi cu insuficienţă cardiacă acută. Prin realizarea unei scurte examinări clinice a venelor jugulare, a plămânilor şi a extremităţilor, majoritatea pacienţilor pot fi încadraţi în unul din patru profiluri hemodinamice. Informaţii hemodinamice mai precise pot fi obţinute prin monitorizare hemodinamică invazivă, recomandată mai ales pentru pacienţii cu stare gravă sau când prezentarea clinică este neclară. Această clasificare hemodinamică reprezintă un ghid util pentru selectarea terapiilor iniţiale optime pentru tratamentul IC acute. VS, ventricul stâng; DC, debit cardiac; RVS, rezistenţă vasculară sistemică. *(Modificat după Grady et al: Circulation102:2443, 2000.)*

intravenoasă de vasodilatatoare. Agenţii inotropi cu acţiune vasodilatatoare [dobutamină, dopamină în doză mică, milrinonă (Tabelul 17-5)] măresc debitul cardiac prin stimularea contractilităţii miocardice şi prin scăderea funcţională a travaliului cardiac.

Pacienţii care se prezintă cu profilul L („pacienţi reci şi uscaţi") ar trebui evaluaţi cu atenţie prin cateterizare cardiacă dreaptă pentru a stabili dacă există o creştere ocultă a presiunii de umplere VS. Dacă presiunea de umplere VS este mică [presiune capilară pulmonară blocată (PCPB) < 12 mmHg], poate fi luată în considerare o încercare prudentă de încărcare lichidiană. Obiectivele tratamentului ulterior depind de situaţia clinică. La unii pacienţi atingerea obiectivelor menţionate mai sus s-ar putea să nu fie posibilă, mai ales dacă aceştia prezintă disfuncţie neproporţională a VD sau dacă dezvoltă sindrom cardio-renal (cu deteriorarea funcţiei renale din cauza diurezei agresive). Agravarea disfuncţiei renale apare la aproximativ 25% din pacienţii spitalizaţi cu IC şi se asociază cu durată prelungită a spitalizării şi mortalitate mai mare după externare.

Tratamentul farmacologic al IC acute (Tabelul 17-5)

Vasodilatatoare După diuretice, vasodilatatoarele intravenoase reprezintă cele mai utile medicamente pentru tratamentul IC acute. Prin stimularea guanilat-ciclazei din celulele musculare netede, nitroglicerina, nitroprusiatul şi

TABELUL 17-5

MEDICAMENTE FOLOSITE PENTRU TRATAMENTUL INSUFICIENŢEI CARDIACE ACUTE

	DOZĂ DE INIŢIERE	DOZĂ MAXIMĂ
Vasodilatatoare		
Nitroglicerină	20 µg/min	40-400 µg/min
Nitroprusiat	10 µg/min	30-350 µg/min
Nesiritidă	Bolus 2 µg/kg	0,01-0,03 µg/kg/min[a]
Inotrope		
Dobutamină	1-2 µg/kg/min	2-10 µg/kg/min[b]
Milrinonă	Bolus 50 µg/kg	0,1-0,75 µg/kg/min[b]
Dopamină	1-2 µg/kg/min	2-4 µg/kg/min[b]
Levosimendan	Bolus 12 µg/kg	0,1-0,2 µg/kg/min[c]
Vasoconstrictoare		
Dopamină pentru hipotensiune	5 µg/kg/min	5-15 µg/kg/min
Epinefrină	0,5 µg/kg/min	50 µg/kg/min
Fenilefrină	0,3 µg/kg/min	3 µg/kg/min
Vasopresină	0,05 unităţi/min	0,1-0,4 unităţi/min

[a] De obicei < 4 µg/kg/min.
[b] Inotropele au şi proprietăţi vasodilatatoare.
[c] Aprobat în afara Statelor Unite pentru tratamentul insuficienţei cardiace acute.

nesiritida exercită efecte dilatatoare și modifică rezistența arterială și capacitanța venoasă, ceea ce conduce la diminuarea presiunii de umplere a VS, ameliorarea insuficienței mitrale și îmbunătățirea debitului cardiac efectiv, fără a crește frecvența cardiacă și fără a cauza aritmii.

Administrarea intravenoasă de *nitroglicerină* se începe în general la 20 μg/min și se crește cu câte 20 μg până la ameliorarea simptomelor sau până când PCPB scade la 16 mmHg fără reducerea presiunii sangvine sistolice < 80 mmHg. Cel mai frecvent efect secundar al administrării intravenoase sau orale de nitrați este cefaleea, care în formele ușoare poate fi tratată cu analgezice și adeseori dispare odată cu continuarea terapiei.

Administrarea de *nitroprusiat* se inițiază în general la 10 μg/min și se crește cu 10-20 μg la fiecare 10-20 de minute în funcție de toleranță, cu aceleași obiective hemodinamice ca mai sus. Debutul și sfârșitul rapid al acțiunii, determinate de timpul de înjumătățire de aproximativ 2 minute, facilitează stabilirea imediată a nivelului individual optim de vasodilatație pentru pacienții aflați în terapie intensivă. Principala limitare a folosirii nitroprusiatului este determinată de efectele secundare produse de cianură, care se manifestă predominant prin simptome gastrointestinale și nervos centrale. Cianura se acumulează mai frecvent la pacienți cu perfuzie hepatică mult redusă și disfuncție hepatică secundară debitului cardiac scăzut, iar incidența este mai mare la pacienții care primesc > 250 μg/min timp de 48 de ore. Când se suspectează apariția toxicității induse de cianură se recomandă scăderea dozelor sau oprirea perfuziei de nitroprusiat. Tratamentul pe termen lung (> 48 de ore) cu nitroprusiat sau nitroglicerină se asociază cu apariția toleranței hemodinamice.

Nesiritida – cel mai recent vasodilatator – reprezintă o formă recombinată a peptidei natriuretice cerebrale (BNP), o peptidă endogenă secretată în principal de VS ca răspuns la creșterea stresului parietal. Nesiritida se administrează ca bolus (2 μg/kg) urmat de perfuzie cu doză fixă (0,01-0,03 μg/kg/min). Nesiritida scade în mod eficace presiunea de umplere VS și ameliorează simptomele în cursul tratamentului IC acute. Incidența cefaleei este mai mică pentru nesiritidă comparativ cu nitroglicerina. Deși numită *peptidă natriuretică*, nesiritida nu a fost asociată cu diureză importantă când s-a utilizat ca monoterapie în studiile clinice. Însă pare a potența efectul diureticelor administrate concomitent, astfel încât doza eficace de diuretic devine ușor mai mică.

Hipotensiunea arterială este cel mai frecvent efect secundar al acestor trei agenți vasodilatatori, fiind mai puțin pronunțată în cazul nesiritidei. Hipotensiunea se asociază frecvent cu bradicardie, mai ales când se folosește nitroglicerină. Cele trei medicamente pot cauza vasodilatație arterială pulmonară, care agravează hipoxia la pacienții cu tulburări subiacente de ventilație-perfuzie.

Agenți inotropi Agenții inotropi pozitivi produc beneficii hemodinamice directe prin stimularea contractilității cardiace, precum și prin vasodilatație periferică. Colectiv, aceste efecte hemodinamice determină ameliorarea debitului cardiac și scăderea presiunii de umplere VS.

Dobutamina, agentul inotrop folosit cel mai frecvent pentru tratamentul IC acute, își exercită efectele prin stimularea receptorilor β_1 și β_2, având efect minim asupra receptorilor α_1. Dobutamina se administrează în perfuzie continuă, perfuzia fiind inițiată cu o doză de 1-2 μg/kg/min. În caz de hipoperfuzie severă sunt necesare adeseori doze mai mari (> 5 μg/kg/min); însă beneficiile suplimentare sunt minime când doza se crește > 10 mg/kg/min. În general, pacienții la care perfuzia se administrează continuu > 72 de ore dezvoltă tahifilaxie și necesită doze mai mari.

Milrinona este un inhibitor al fosfodiesterazei III, care crește nivelul de AMPc prin blocarea distrugerii acestuia. Milrinona acționează sinergic cu agoniștii β-adrenergici și determină creșterea mai puternică a debitului cardiac comparativ cu oricare dintre acești agenți folosit în monoterapie; pare a fi mai eficace decât dobutamina pentru creșterea debitului cardiac la pacienți care primesc beta-blocante. Milrinona se administrează inițial în bolus de 0,5 μg/kg/min, urmat de perfuzie continuă cu 0,1-0,75 μg/kg/min. Deoarece milrinona este un vasodilatator mai eficace decât dobutamina, aceasta scade mai puternic presiunea de umplere VS, dar se asociază cu risc mai mare de hipotensiune.

Deși tratamentul pe termen scurt cu agenți inotropi oferă beneficii hemodinamice, acești agenți au risc mai mare de a cauza tahiaritmii și evenimente ischemice comparativ cu vasodilatatoarele. Prin urmare, este bine ca medicamentele inotrope să fie folosite în situațiile clinice în care vasodilatatoarele și diureticele nu sunt utile, cum ar fi la pacienți cu perfuzie sistemică redusă și/sau șoc cardiogen, pacienți care necesită susținere hemodinamică pe termen scurt după IM sau intervenții chirurgicale, pacienți în așteptare pentru transplant cardiac sau tratament paliativ la pacienți cu IC avansată. Când administrarea intravenoasă susținută de agenți inotropi este necesară, ar trebui neapărat luată în considerare folosirea unui ICD pentru protecție împotriva efectelor proaritmice ale acestor medicamente.

Vasoconstrictoare Vasoconstrictoarele se folosesc pentru susținerea presiunii sangvine sistemice la pacienți cu IC. Dintre cei trei agenți care se folosesc de obicei (Tabelul 17-5), dopamina reprezintă în general prima alegere terapeutică în situațiile în care este necesară o susținere moderată inotropă și vasopresoare. Dopamina este o catecolamină endogenă care stimulează receptorii β_1, α_1 și dopaminergici (DA_1 și DA_2) de la nivelul cordului și al arborelui circulator. Efectele dopaminei sunt dependente de doză. Dozele mici de dopamină (< 2 μg/kg/min) stimulează receptorii DA_1 și DA_2 și produc vasodilatație a vaselor splanhnice și renale. Dozele moderate (2-4 μg/kg/min) stimulează receptorii β_1 și produc mărirea debitului cardiac, influențând minim sau chiar deloc frecvența cardiacă și RVS. La doze mai mari (≥ 5 μg/kg/min) efectele dopaminei asupra receptorilor α_1 depășesc efectele dopaminergice și apare vasoconstricție, cu creșterea RVS, a presiunii de umplere VS și a frecvenței cardiace.

Dopamina determină și eliberare de norepinefrină din terminațiile nervoase, care la rândul ei stimulează receptorii α_1 și β_1, crescând presiunea sangvină. Dopamina are utilitate maximă în tratamentul pacienților cu IC și debit cardiac scăzut cu perfuzie tisulară diminuată (Profilul C). Efecte adiționale inotrope și vasopresoare semnificative pot fi obținute folosind epinefrină, fenilefrină și vasopresină (Tabelul 17-5); însă administrarea prelungită a acestor agenți poate cauza insuficiență renală și hepatică, precum și cangrenă a membrelor. Prin urmare, acești agenți nu ar trebui administrați decât în situații de urgență maximă.

Intervenții mecanice și chirurgicale Dacă intervențiile farmacologice nu permit stabilizarea pacienților cu IC refractară, terapiile mecanice și chirurgicale pot asigura o susținere circulatorie eficace. Acestea includ balonul intraaortic de contrapulsație, dispozitivul de asistare pentru VS și transplantul cardiac (Cap. 18).

Planificarea externării din spital Pacienții trebuie educați pe toată durata spitalizării, accentul fiind pus pe respectarea aportului de sare și lichide, pe monitorizarea zilnică a greutății corporale și tratamentul medicamentos. Deși majoritatea pacienților spitalizați cu IC pot fi stabilizați și readuși la un nivel funcțional adecvat folosind un regim terapeutic oral specific, 30-50% dintre pacienții externați cu diagnosticul de IC sunt reinternați în următoarele 3-6 luni. Deși există numeroase motive pentru respitalizare, probabil cel mai frecvent dintre acestea este neîndeplinirea criteriilor pentru externare. Acestea ar trebui să includă stabilitatea cel puțin 24 ore a echilibrului hidric, a presiunii sangvine și a funcției renale sub tratament cu regimul terapeutic oral planificat pentru utilizare la domiciliu. Pacienții nu ar trebui să prezinte dispnee sau hipotensiune simptomatică în repaus, când se spală și când se plimbă.

CORDUL PULMONAR

DEFINIȚIE

Cordul pulmonar, numit frecvent și *boală cardiacă pulmonară*, se definește ca dilatație și hipertrofie a ventriculului drept apărute din cauza unor boli ale vaselor pulmonare și/sau ale parenchimului pulmonar. Din punct de vedere istoric, această definiție a exclus bolile cardiace congenitale și afecțiunile în care insuficiența cardiacă dreaptă apare secundar disfuncției cardiace stângi.

ETIOLOGIE ȘI EPIDEMIOLOGIE

Cordul pulmonar apare ca răspuns la modificări acute sau cronice ale vascularizației pulmonare și/sau ale parenchimului pulmonar, suficient de accentuate pentru a cauza hipertensiune pulmonară. Prevalența reală a cordului pulmonar este dificil de evaluat din două motive. În primul rând, nu toate cazurile de afecțiuni pulmonare cronice evoluează către apariția cordului pulmonar și în al doilea rând, metodele pentru diagnosticarea hipertensiunii pulmonare și a cordului pulmonar prin examinare fizică de rutină și teste de laborator au sensibilitate relativ redusă. Însă progresele recente ale ecografiei 2-D/Doppler și ale biomarkerilor (BNP) au făcut mai ușor screeningul pentru detectarea cordului pulmonar.

Apariția cordului pulmonar la un pacient cu boală pulmonară cronică (parenchimatoasă sau vasculară) este un factor de prognostic negativ. Deși boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC) și bronșita cronică sunt responsabile pentru aproximativ 50% din cazurile de cord pulmonar în America de Nord, orice boală care afectează vascularizația pulmonară (Cap. 40) sau parenchimul pulmonar poate conduce la cord pulmonar. În **Tabelul 17-6** sunt prezentate afecțiunile cele mai frecvente care pot cauza cord pulmonar. Spre deosebire de BPOC, creșterea presiunii în artera pulmonară pare a fi substanțial mai mare în bolile pulmonare interstițiale, în cazul cărora există o corelație inversă între presiunea arterială pulmonară și capacitatea de difuziune pentru monoxidul de carbon, precum și cu supraviețuirea pacienților. Tulburările respiratorii din cursul somnului, considerate în trecut mecanismul major în producerea cordului pulmonar, reprezintă rareori cauza unică a hipertensiunii pulmonare și a insuficienței VD. La pacienți cu apnee de somn obstructivă, este necesară combinația dintre BPOC și hipoxemia din cursul zilei pentru apariția hipertensiunii pulmonare susținute.

FIZIOPATOLOGIE ȘI MECANISME FUNDAMENTALE

Deși multe afecțiuni pot conduce la cord pulmonar, mecanismul fiziopatologic comun în fiecare dintre aceste cazuri este hipertensiunea pulmonară suficient de puternică pentru a produce dilatație a VD, cu sau fără apariția hipertrofiei VD concomitente. Consecințele sistemice ale cordului pulmonar sunt determinate de modificările debitului cardiac, precum și ale homeostaziei hidrosaline. Din punct de vedere anatomic, VD este o cavitate cu pereți subțiri și complianță înaltă, adaptată pentru a face față la supraîncărcarea de volum și nu la cea de presiune. Prin urmare, supraîncărcarea de presiune impusă de hipertensiunea pulmonară și rezistența vasculară pulmonară crescută cauzează în final insuficiență ventriculară dreaptă.

Răspunsul VD la hipertensiunea pulmonară depinde de rapiditatea instalării și severitatea supraîncărcării de presiune. Cordul pulmonar acut apare după un stimul acut și cu severitate înaltă (de exemplu, embolie pulmonară masivă), cu dilatație și insuficiență VD, însă fără hipertrofie. Însă cordul pulmonar cronic se asociază cu hipertensiune pulmonară ce evoluează lent progresiv și cauzează dilatație și hipertrofie VD. Severitatea hipertensiunii arteriale pulmonare și debutul insuficienței VD sunt influențate de numeroși factori care acționează intermitent, cum ar fi hipoxie secundară tulburărilor de hematoză, hipercapnie și acidoză, precum și modificări ale suprasarcinii de volum a VD influențate

TABELUL 17-6

ETIOLOGIA CORDULUI PULMONAR CRONIC
Boli care produc vasoconstricție hipoxică
Bronșită cronică
Boală pulmonară obstructivă cronică
Fibroză chistică
Hipoventilație cronică
Obezitate
Afecțiuni neuromusculare
Disfuncție a peretelui toracic
Locuitul la altitudine înaltă
Boli care produc ocluzie a patului vascular pulmonar
Trombembolie pulmonară recurentă
Hipertensiune pulmonară primară
Boală venoocluzivă
Boli vasculare de colagen
Boli pulmonare induse de medicamente
Boli care produc afectarea parenchimului pulmonar
Bronșită cronică
Boală pulmonară obstructivă cronică
Bronșectazii
Fibroză chistică
Pneumoconioză
Sarcoidoză
Fibroză pulmonară idiopatică

de efortul fizic, frecvența cardiacă, policitemie sau retenție hidrosalină accentuată secundară scăderii debitului cardiac (Fig. 17-2).

Mecanismele implicate cel mai frecvent în apariția hipertensiunii pulmonare – și anume vasoconstricția, activarea cascadei coagulării și obliterarea arterelor pulmonare – sunt discutate în Cap. 40.

MANIFESTĂRI CLINICE

Simptome

Simptomele cordului pulmonar cronic sunt în general determinate de boala pulmonară subiacentă. Dispneea – cel mai frecvent simptom – este cauzată de obicei de travaliul respirator crescut secundar modificărilor reculului elastic pulmonar (în bolile pulmonare fibrozante) sau schimbărilor mecanicii respiratorii (de exemplu, hiperinflație în caz de BPOC), ambele fiind agravate de stimulul respirator hipoxic accentuat. Hipoxia prezentă în bolile pulmonare este consecința scăderii permeabilității membranei capilare, a dezechilibrelor de ventilație-perfuzie și ocazional a șuntului intracardiac sau intrapulmonar.

Ortopneea și dispneea paroxistică nocturnă sunt rareori simptome de IC dreaptă izolată. Însă când sunt prezente, aceste simptome reflectă de obicei travaliul respirator crescut în decubit dorsal, determinat de scăderea amplitudinii de mișcare a diafragmului. La pacienți cu cord pulmonar și hipertensiune pulmonară severă pot apărea sincope induse de tuse sau efort, din cauza incapacității VD de a pompa sângele în mod adecvat către jumătatea stângă a cordului. Durerea abdominală și ascita, prezente la pacienți cu cord pulmonar sunt similare cu cele din insuficiența cardiacă dreaptă apărută la pacienți cu IC cronică. Poate apărea edem al extremităților inferioare, din cauza activării neurohormonale, a presiunii de umplere VD crescute sau a nivelului crescut de dioxid de carbon și al hipoxiei, care conduc la vasodilatație periferică și formare de edem.

Semne

Multe dintre semnele întâlnite la persoanele cu cord pulmonar sunt prezente și la pacienții cu IC și FE scăzută; acestea includ tahipnee, presiune venoasă jugulară crescută, hepatomegalie și edeme ale extremităților inferioare. Din cauza insuficienței tricuspidiene, pacienții pot prezenta unde *v* proeminente pe traseul pulsului venos jugular. Un alt semn cardiovascular este palparea unui tril ventricular drept de-a lungul marginii stângi a sternului sau în epigastru. Un clic sistolic de ejecție pulmonară poate fi perceput uneori în partea stângă a porțiunii superioare a sternului. Dacă insuficiența VD se agravează, mărirea intensității suflului holosistolic de insuficiență tricuspidiană odată cu inspirația („semnul Carvallo") dispare în cele din urmă. Cianoza este o manifestare tardivă în cordul pulmonar și este secundară debitului cardiac scăzut, cu vasoconstricție sistemică și tulburări de ventilație-perfuzie la nivel pulmonar.

DIAGNOSTIC

Cea mai frecventă cauză de insuficiență cardiacă dreaptă nu este reprezentată de afectarea pulmonară parenchimatoasă sau vasculară, ci de insuficiența cardiacă stângă. Prin urmare, este important ca pacientul să fie evaluat pentru disfuncție VS sistolică și diastolică. În caz de hipertensiune pulmonară severă pe ECG se observă unde P pulmonare, deviere la dreapta a axei electrice și hipertrofie VD. Radiografia toracică evidențiază dilatație a trunchiului pulmonar, a vaselor hilare și a arterei pulmonare drepte descendente. TC spirală toracică este utilă pentru diagnosticarea bolii tromboembolice acute; însă scintigrafia pulmonară de ventilație-perfuzie continuă să fie în majoritatea centrelor o metodă de încredere pentru diagnosticarea *bolii tromboembolice cronice*. TC toracică la rezoluție înaltă reprezintă cea mai precisă modalitate de diagnosticare a emfizemului și a bolii pulmonare interstițiale.

Ecografia bidimensională (2DE) este utilă pentru măsurarea grosimii VD și a dimensiunilor cavitare, precum și pentru evaluarea anatomiei valvelor pulmonară și tricuspidă. În prezența hipertensiunii pulmonare, septul interventricular poate prezenta mișcări paradoxale în cursul sistolei. După cum a fost precizat, ecocardiografia Doppler poate fi folosită pentru evaluarea presiunii în artera pulmona-

RMN-ul este, de asemenea, eficace pentru evaluarea structurală și funcțională a VD, în special la pacienți dificil de examinat cu 2DE din cauza unor afecțiuni pulmonare severe. Cateterizarea cordului drept este utilă pentru confirmarea diagnosticului de hipertensiune pulmonară și pentru excluderea presiunilor crescute la nivelul inimii stângi (măsurată ca PCPB) drept cauză a insuficienței cardiace drepte. Concentrația BNP și a porțiunii N-terminale a BNP este crescută la pacienții cu cord pulmonar din cauza distensiei VD și atinge valori extrem de mari în embolia pulmonară acută.

℞ Tratament: CORDUL PULMONAR

Obiectivul principal al tratamentului pentru cordul pulmonar este ameliorarea bolii pulmonare subiacente, deoarece aceasta va conduce la scăderea rezistenței vasculare pulmonare, cu diminuarea supraîncărcării de presiune a VD. Majoritatea bolilor pulmonare care produc cord pulmonar cronic sunt foarte avansate și de aceea dificil de tratat. Principiile terapeutice generale includ diminuarea travaliului respirator prin ventilație mecanică neinvazivă, bronhodilatație și corticosteroizi, precum și tratarea oricărei infecții prezente. Un nivel adecvat de oxigenare (saturație în oxigen ≥ 90-92%) va reduce de asemenea rezistența vasculară pulmonară și deci solicitarea VD. Pacienții cu anemie ar trebui să primească transfuzii, iar dacă hematocritul depășește 65% se recomandă practicarea unei flebotomii pentru a diminua presiunea arterială pulmonară.

Diureticele sunt eficace pentru tratamentul insuficienței VD, iar indicațiile pentru utilizarea acestora sunt similare cu cele pentru IC cronică. Unul dintre dezavantajele tratamentului cronic cu diuretice este posibilitatea de apariție a alcalozei și agravarea hipercapniei. Digoxina are beneficii incerte în tratamentul cordului pulmonar și poate cauza aritmii în contextul hipoxiei și al acidozei tisulare. Prin urmare, dacă este administrată, digoxina ar trebui folosită la doze mici și pacienții monitorizați îndeaproape. Despre tratamentul hipertensiunii pulmonare se discută în Cap. 40.

BIBLIOGRAFIE

ASHRAFIAN H. et al.: Metabolic mechanisms in heart failure. *Circulation*, 116:434, 2007.

BARDY G. H. et al.: Amiodarone or an implantable cardioverterdefibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 352:225, 2005.

CHAPMAN H. A.: Disorders of lung matrix remodeling. *J Clin Invest* 113:148, 2004.

CLELAND J. G. et al.: The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 352:1539, 2005.

FRIEDRICH E. B., BOHM M.: Management of end stage heart failure. *Heart* 93:626, 2007.

HUNT S. A. et al.: 2009 focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation* 119:e391, 2009.

KESSLER R. et al.: "Natural history" of pulmonary hypertension in a series of 131 patients with chronic obstructive lung disease.Am J Respir Crit Care Med 164:219, 2001.

MANN D. L., BRISTOW M. R.: Mechanisms and models in heart failure: The biomechanical model and beyond. *Circulation* 111:2837, 2005.

MAZHARI R., HARE J. M.: Advances in cell-based therapy for structural heart disease. *Prog Cardiovasc Dis* 49:387, 2007.

MOSTERD A., HOES A. W.: Clinical epidemiology of heart failure. *Heart* 93:1137, 2007.

PENGO V. et al.: Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med* 350:2257, 2004.

CAPITOLUL 18

TRANSPLANTUL CARDIAC ȘI CIRCULAȚIA ASISTATĂ PRELUNGITĂ

Sharon A. Hunt

Insuficiența cardiacă avansată sau terminală reprezintă o complicație tot mai frecventă pe măsură ce tratamentul paliativ pentru stadiile mai precoce ale afectării cardiace și prevenția morții subite asociate cu afecțiunile cardiace devin recunoscute și folosite pe o scară tot mai largă (Cap. 17). Când se identifică pacienți cu boală cardiacă terminală sau refractară, medicul este pus în fața deciziei de a recomanda măsuri de îngrijire specifice pentru sfârșitul vieții sau de a alege utilizarea unor măsuri extraordinare de prelungire a vieții. Pentru pacienți selectați, care sunt relativ tineri și fără comorbidități importante, această din urmă variantă reprezintă o opțiune rezonabilă. Variantele terapeutice actuale sunt limitate la transplantul cardiac (cu posibilitatea asistenței mecanice ca „punte" până la realizarea acestuia) sau (cel puțin teoretic) opțiunea de asistență circulatorie mecanică permanentă.

TRANSPLANTUL CARDIAC

Tehnicile chirurgicale pentru transplantul ortotopic de cord au fost puse la punct în anii 1960 și introduse în practica clinică în 1967. Procedura nu a dobândit acceptare clinică pe scară largă până la introducerea metodelor „moderne" și mai eficace de imunosupresie, la începutul anilor 1980. Până în anii 1990, cererea de inimi pentru transplant a egalat (și apoi a depășit) numărul inimilor disponibile de la donatori și s-a stabilizat la aproximativ 4 000 de transplanturi cardiace anual pe plan mondial, conform datelor de la Registrul Societății Internaționale pentru Transplant Cardiac și Pulmonar (ISHLT). Ulterior, activitatea de transplant cardiac în Statele Unite a rămas stabilă la aproximativ 2 200/an, însă pe plan mondial activitatea raportată de acest Registru a scăzut într-o oarecare măsură. Declinul aparent s-ar putea datora faptului că raportarea este obligatorie prin lege doar în Statele Unite, dar nu și în alte țări, iar multe țări și-au inițiat propriile baze de date.

TEHNICĂ CHIRURGICALĂ

Inimile de la donator și recipient sunt excizate folosind tehnici identice, cu incizii realizate transversal la nivelul jumătății atriilor și a septului atrial (lăsând pereții atriali posteriori pe loc), precum și al vaselor mari imediat superior de valvele semilunare. Cordul de la donator este recoltat într-o manieră anatomică identică de o echipă chirurgicală separată și transportat într-o pungă cu ser fiziologic și gheață de la spitalul unde se află donatorul; acesta se reanastomozează în organismul primitorului în poziția anatomică normală (ortotopică). Singura modificare a acestei tehnici chirurgicale de la momentul în care a fost descrisă pentru prima dată a fost în ultimii ani deplasarea anastomozei atriale către nivelul venelor cavă superioară și inferioară, pentru a conserva mai bine geometria atriului drept și a preveni astfel aritmiile atriale. Ambele metode de implantare implică faptul că inima primitorului este denervată și nu răspunde la stimuli simpatici și parasimpatici direcți, însă răspunde la catecolaminele circulante. Răspunsurile fiziologice ale

cordului denervat la efort sunt atipice, dar adecvate pentru realizarea unei activități fizice normale.

SISTEMUL DE ALOCARE A DONATORILOR

În Statele Unite, alocarea organelor de la donatori se realizează sub supravegherea United Network for Organ Sharing (UNOS), o organizație privată aflată în contract cu guvernul federal. Din punct de vedere al alocării inimilor de la donatori, Statele Unite sunt împărțite geografic în 11 regiuni. Alocarea inimilor disponibile în cadrul unei regiuni se decide în funcție de un sistem de prioritate care ține cont de (1) severitatea bolii, (2) distanța geografică față de donator și (3) timpul petrecut de pacient pe lista de așteptare. O limită fiziologică (perioadă de ischemie) de aproximativ 3 ore împiedică transferul de inimi la nivel național. Modul de funcționare al sistemului de alocare este revizuit anual, inclusiv în funcție de sugestiile primite de la diferite entități, cum ar fi familiile donatorilor și specialiștii care realizează transplantările.

La momentul actual, prioritatea cea mai mare în funcție de severitatea bolii o au pacienții care necesită spitalizare într-un centru de transplantare pentru susținere inotropă intravenoasă folosind un cateter plasat în artera pulmonară în scopul monitorizării hemodinamice, precum și pacienții care necesită susținere circulatorie mecanică [adică pompă intraaortică cu balon (IABP, *intra-aortic balloon pump*), dispozitiv de asistență ventriculară dreaptă sau stângă (RVAD, LVAD), oxigenare prin membrană extracorporeală (ECMO, *extracorporeal membrane oxygenation*) sau ventilație mecanică]. Pe locul doi ca prioritate se află pacienții care necesită suport inotrop continuu, însă fără cateter plasat în artera pulmonară. Toți ceilalți pacienți au prioritate în funcție de timpul petrecut pe lista de așteptare, iar potrivirea se realizează numai în funcție de compatibilitatea de grupă sangvină ABO și de dimensiunile corporale aproximative; totuși, la unii pacienți care sunt „presensibilizați" și au anticorpi anti-HLA preexistenți (de obicei femei multipare sau pacienți care au primit transfuzii multiple) sunt necesare teste suplimentare de compatibilitate cu donatorul.

INDICAȚII/CONTRAINDICAȚII

Insuficiența cardiacă este o cauză de deces tot mai frecventă, în special la vârstnici. Majoritatea pacienților care ajung în stadiul D (sau refractar) de insuficiență cardiacă sunt tratați paliativ. Unii pacienți – care sunt relativ tineri și fără comorbidități semnificative – pot fi considerați candidați pentru transplant cardiac. Criteriile exacte variază de la un centru la altul, dar se ține cont în general de vârsta fiziologică a pacientului și de prezența unor comorbidități precum boală vasculară periferică sau boală cerebrovasculară, obezitate, diabet, cancer sau infecții cronice.

REZULTATE

Un registru organizat de ISHLT a urmărit din 1982 pe plan mondial și în Statele Unite ratele de supraviețuire

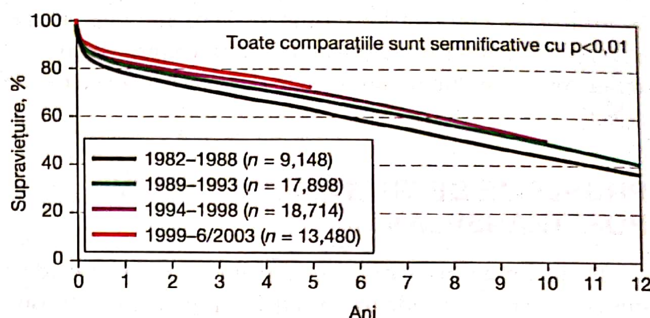


FIGURA 18-1
Transplantul cardiac la indivizi adulți. Kaplan-Meier. Supraviețuirea primitorilor de transplant cardiac pentru intervenții efectuate între 1982 și 2003. *(J Heart Lung Transplant 24:945, 2005. Cu permisiunea International Society for Heart and Lung Transplantation.)*

după transplant cardiac. Cea mai recentă actualizare indică o supraviețuire de 83% la 1 an și 76% la 3 ani după transplantare sau o supraviețuire mediană posttransplant de 9,3 ani (**Fig. 18-1**). Calitatea vieții acestor pacienți este în general excelentă, iar mult peste 90% dintre pacienții din registru au revenit la un nivel normal sau nerestricționat al activității după transplant.

IMUNOSUPRESIA

Regimurile medicale folosite pentru blocarea răspunsului imunologic normal la prezența unei alogrefe de organ solid variază de la un centru la altul și sunt în continuă schimbare pe măsură ce agenți mai eficace și cu profiluri îmbunătățite ale reacțiilor adverse devin disponibili. Toate regimurile actuale sunt nespecifice și asigură o hiporeactivitate generală față de antigene exogene și nu hiporeactivitate specifică față de antigenele donatorului, iar în plus se asociază cu susceptibilitate crescută la infecții și apariția cancerului. Majoritatea programelor de transplantare cardiacă folosesc un regim compus din trei medicamente, care include un inhibitor de calcineurină (ciclosporină sau tacrolimus), un inhibitor al proliferării sau al diferențierii celulelor T (azatioprină, micofenolat mofetil sau sirolimus) și cel puțin o cură inițială scurtă de glucocorticoizi. Multe programe includ și un tratament inițial de „inducție" perioperatorie cu anticorpi policlonali sau monoclonali anti-limfocite T, pentru a scădea frecvența sau severitatea reacțiilor precoce de rejecție posttransplant. Cele mai recente medicamente din această categorie sunt anticorpii monoclonali daclizumab și basiliximab, care blochează receptorii pentru interleukină-2 și previn rejecția alogrefelor fără a realiza imunosupresie globală.

Diagnosticul de rejecție a unei alogrefe cardiace se stabilește de obicei prin biopsie endomiocardică, efectuată în cursul programului de monitorizare sau ca răspuns la deteriorarea stării clinice a pacientului. Biopsiile de monitorizare se realizează la intervale regulate timp de un an postoperator

în majoritatea programelor și timp de 5 ani în multe programe. Terapia constă în augmentarea imunosupresiei, ale cărei intensitate și durată sunt dictate de severitatea reacției de rejecție.

PROBLEME DE TRATAMENT TARDIV POSTTRANSPLANT

Tot mai mulți pacienți care au primit transplant cardiac supraviețuiesc timp îndelungat după transplantare și constituie o populație de pacienți cu numeroase probleme de tratament pe termen lung.

Boala arterială coronariană pe alogrefă

În ciuda faptului că primesc inimi de la donatori tineri, recipienții de alogrefe cardiace sunt predispuși la apariția bolii coronariene (BC). Această BC se manifestă în general ca un proces difuz, concentric și longitudinal, foarte diferit de BC aterosclerotică „obișnuită“, care este mai focală și adeseori excentrică. Cauza principală este cel mai probabil reprezentată de lezarea imunologică primară a endoteliului vascular, însă diverși alți factori de risc îi influențează apariția și progresia [de exemplu, dislipidemie, diabet zaharat sau infecție cu citomegalovirus (CMV)]. Se speră că modalitățile mai noi și mai bune de imunosupresie vor reduce incidența și impactul acestor complicații devastatoare, care în prezent sunt responsabile pentru majoritatea deceselor tardive posttransplant. Până în prezent, s-a demonstrat că agenții imunosupresivi mai recenți - micofenolat mofetil și inhibitorii țintei rapamicinei la mamifere (mTOR) (sirolimus și everolimus) se asociază cu o incidență și o extensie mai mici pe termen scurt ale îngroșării intimei coronare; raportări izolate susțin inversarea parțială a bolii după tratament cu sirolimus. Folosirea statinelor a fost, de asemenea, asociată cu reducerea incidenței vasculopatiei, iar aceste medicamente sunt în prezent folosite aproape universal la recipienții de transplant, cu excepția situațiilor în care sunt contraindicate. Tratamentul paliativ al bolii folosind intervenții percutanate este probabil sigur și eficace pe termen scurt, cu toate că boala de obicei progresează invariabil. Din cauza denervării cardiace, pacienții prezintă foarte rar angină pectorală, chiar și în formele avansate de boală.

Retransplantarea reprezintă singura formă definitivă de tratament pentru formele avansate de BC care afectează alogrefele, însă disponibilitatea redusă a inimilor de la donatori face dificilă decizia de urmărire a retransplantării pentru un anumit individ și constituie o problemă etică greu de rezolvat.

Cancerul

Creșterea incidenței cancerului este o complicație binecunoscută a oricărui program de imunosupresie cronică, iar transplantarea de organe nu face excepție. Bolile limfoproliferative reprezintă unele dintre cele mai frecvente complicații posttransplant și în majoritatea cazurilor par a fi cauzate de virusul Epstein-Barr. Terapia eficace include reducerea imunosupresiei (un exemplu clasic de „sabie cu două tăișuri“ în contextul în care organul transplantat este vital), administrarea de agenți antivirali și tratamente tradiționale prin chimioterapie și radioterapie. În ultimii ani s-au dovedit promițătoare tratamentele cu agenți anti-limfocite (anti-CD20). Cancerele cutanate (atât carcinoame bazocelulare, cât și carcinoame spinocelulare) au, de asemenea, incidență crescută la recipienții de transplant și pot avea evoluție foarte agresivă. Rolul diminuării nivelului de imunosupresie pentru tratamentul acestor cancere este mult mai puțin clar.

Infecțiile

Folosirea modalităților imunosupresive nespecifice disponibile în prezent pentru a preveni rejecția alogrefelor conduce în mod natural la creșterea susceptibilității la complicații infecțioase. Deși incidența a scăzut de la introducerea ciclosporinei, infecțiile cu microorganisme neobișnuite și oportuniste continuă să reprezinte principala cauză de deces în primul an după transplant și persistă ca amenințare pe tot parcursul vieții pacienților cu tratament imunosupresiv cronic. Terapia eficace depinde de supravegherea atentă pentru identificarea semnelor și a simptomelor precoce de infecții oportuniste și de folosirea unor metode agresive pentru stabilirea unui diagnostic specific (precum și de expertiză în recunoașterea prezentărilor clinice mai frecvente ale infecțiilor cu CMV, *Aspergillus* și alți agenți infecțioși oportuniști).

CIRCULAȚIA ASISTATĂ PRELUNGITĂ

Se poate considera că era modernă a suportului circulator mecanic a început în anul 1953, când bypass-ul cardiopulmonar a fost folosit pentru prima dată în practica clinică, anunțând posibilitatea unor perioade scurte de suport circulator pentru a permite intervențiile chirurgicale pe cord deschis. Ulterior au fost dezvoltate numeroase tipuri de pompe extracorporeale pentru suport circulator de scurtă durată. Folosirea unui dispozitiv mecanic pentru susținere circulatorie timp de peste câteva ore a debutat lent în anii 1980 cu introducerea primelor inimi artificiale, care au fost anunțate cu multă publicitate, dar nu au reușit să reprezinte tratamentul mult așteptat pentru formele terminale de boală cardiacă. Ulterior, tehnologia a evoluat către asigurarea de suport mecanic (în locul substituției funcționale) pentru ventriculul insuficient, iar noi versiuni de cord artificial sunt testate în prezent în studii clinice.

Deși concepute inițial ca alternative pentru înlocuirea biologică a cordului, dispozitivele LVAD au fost introduse și încă sunt folosite predominant ca metode temporare cu rol de „punte“ până la realizarea transplantului cardiac la pacienți în cazul cărora terapia medicamentoasă devine insuficientă înainte ca o inimă de la un donator să fie disponibilă. Există mai multe dispozitive aprobate de FDA și folosite la momentul actual pe scară largă. Cele implantab

permit externarea pacienților și le oferă posibilitatea de a sta la domiciliu în așteptarea unei inimi de la un donator. Însă succesul unui astfel de tratament, oricât de mare ar fi, nu ameliorează disponibilitatea redusă a inimilor de la donatori, iar obiectivul terapeutic principal continuă să fie asigurarea unei alternative rezonabile (ușor accesibilă și eficientă economic) la substituția biologică a inimii.

DISPOZITIVE DISPONIBILE

În Statele Unite sunt disponibile la momentul actual trei dispozitive aprobate de FDA și folosite ca punte până la transplantare. Există numeroase alte dispozitive aprobate doar pentru susținere pe termen scurt după șocul postoperator, dar despre acestea nu se va discuta aici. Niciunul dintre dispozitivele pentru uz pe termen lung nu este total implantabil, iar din cauza conexiunilor transcutanate necesare toate au în comun riscul crescut de complicații infecțioase. În mod similar, toate se asociază cu risc crescut de complicații tromboembolice, precum și cu risc de defecțiuni mecanice.

Dispozitivul LVAD Thoratec (Thoratec Corp., Pleasanton, CA) este o pompă extracorporeală care preia sângele dintr-o canulă voluminoasă plasată la apexul ventricular stâng și îl pompează printr-o canulă de eflux inserată în aorta ascendentă. Pompa este localizată paracorporeal pe abdomen și se atașează la o consolă aflată pe un cărucior cu roți, fapt care permite o mobilitate limitată. Natura extracorporeală a acestei pompe permite folosirea ei la indivizi adulți mici, în cazul cărora pompele intracorporeale sunt considerate prea mari.

Dispozitivul LVAD Novacor (WorldHeart Inc., Oakland, CA) preia, de asemenea, sângele de la apexul ventriculului stâng printr-o canulă și îl propulsează în aorta ascendentă printr-o altă canulă. În cazul acestui dispozitiv, pompa este plasată într-un „buzunar" creat în fascia preperitoneală a abdomenului. Un fir de legătură cu sursa de curent este direcționat subcutanat și, de obicei, iese la exterior în cadranul drept superior al abdomenului.

Dispozitivul LVAD HeartMate (Thoratec Corp., Pleasanton, CA) folosește o configurație identică cu cea a dispozitivului Novacor (Fig. 18-2). Diferențele dintre cele două constau în materialele folosite și riscul de complicații tromboembolice. Ambele permit externarea pacienților, care pot fi monitorizați în ambulatoriu până când o inimă devine disponibilă. Dispozitive mai noi, testate în prezent în studii clinice, includ numeroase pompe cu flux axial care au aceleași conexiuni cu sistemul circulator, dar sunt mult mai mici, au mai puține componente mobile decât dispozitivele anterioare și asigură un flux sangvin non-pulsatil. Toate pompele actuale cu flux axial continuă să necesite conexiuni transcutanate.

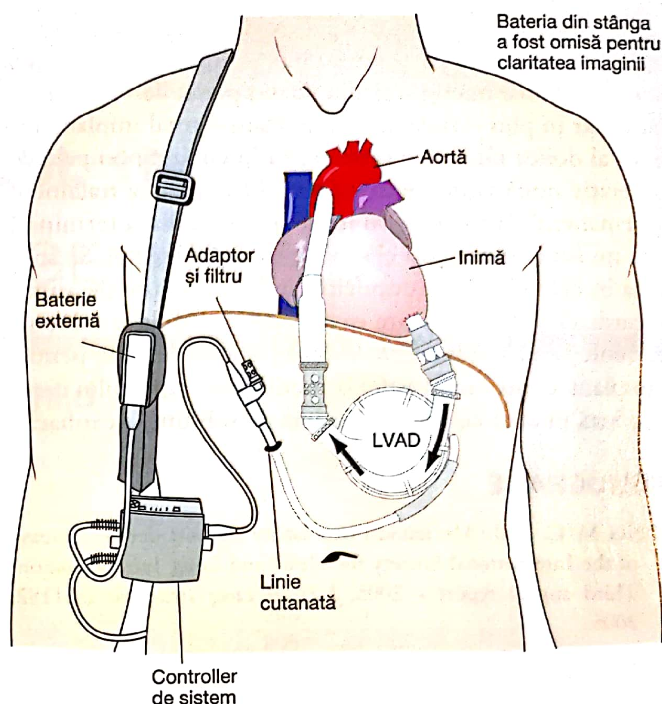


FIGURA 18-2
Diagramă a dispozitivului HeartMate de asistență ventriculară stângă (LVAD). *(Cu permisiunea Thoratec Corp., Pleasanton, CA.)*

REZULTATE

Folosirea acestor dispozitive în Statele Unite este limitată în principal la pacienți aflați în șoc postoperator după intervenții cardiace și ca „punte" până la transplantare. Rezultatele în ceea ce privește rolul de „punte" până la transplantare sunt foarte bune cu dispozitivele actuale, iar aproape 75% dintre pacienții mai tineri primesc un transplant în primul an de folosire, cu supraviețuire ulterioară excelentă.

Studiul clinic REMATCH (Randomized Evaluation of Mechanical Assistance in the Treatment of Heart Failure), publicat în 2001, a arătat o creștere a supraviețuirii la pacienții care nu sunt candidați pentru transplant și au fost tratați folosind dispozitivul LVAD HeartMate, comparativ cu cei care au continuat să primească doar tratament farmacologic, cu toate că rata complicațiilor – în special neurologice – a fost mai mare; acest rezultat a reînnoit interesul pentru folosirea dispozitivelor ca metodă substitutivă non-biologică permanentă pentru funcția cardiacă și a condus la aprobarea FDA de folosire a unui astfel de dispozitiv pentru această indicație. Aceasta a determinat ISHLT să inițieze în 2002 baza de date Mechanical Circulatory Support. Această bază de date colectează date furnizate în mod voluntar de 60 centre internaționale și la ultima publicare conținea informații despre 655 de pacienți. Doar 12% dintre aceștia aveau implantat un dispozitiv destinat utilizării permanente, supraviețuirea fiind de numai 65% la 6 luni și 34% la un an.

OBIECTIVE

În viitor, este de așteptat ca acest domeniu să se dezvolte în două direcții. În primul rând, pompele de generație nouă vor fi mai mici și mai simple din punct de vedere mecanic, iar în plus – și cel mai important – total implantabile. În al doilea rând, este probabil ca în curând pompele de generație nouă să fie folosite tot mai frecvent ca tratament „permanent“ la pacienți cu insuficiență cardiacă terminală care nu sunt considerați eligibili pentru transplant. Se speră ca în cele din urmă dispozitivele îmbunătățite de asistare cardiacă să fie acceptate ca alternative valide la înlocuirea biologică a cordului, inclusiv la pacienți eligibili pentru transplant, contribuind astfel la modificarea raportului cerere/ofertă în ceea ce privește terapia de substituție cardiacă.

BIBLIOGRAFIE

DENG M. C. et al.: Mechanical circulatory support device database of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Third annual report - 2005. *J Heart Lung Transplant* 24:1182, 2005.

GARNIER J. L. et al.: Treatment of post-transplant lymphomas with anti-B-cell monoclonal antibodies. *Recent Results Cancer Res* 159:113, 2002.

GRAY N. A. JR., SELZMAN C. H.: Current status of the total artificial heart. *Am Heart J* 152:4, 2006.

HUNT S. A. et al.: ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing committee to update the 2001 guidelines for the evaluation and management of heart failure). Available at *http://www.acc.org/clinical/guidelines/failure//index.pdf.*

KIRKLIN J. K. et al.: INTERMACS Database for Durable Devices for Circulatory Support: First Annual Report. *J Heart Lung Transplant* 27:1065, 2008.

MANCINI D. et al.: Use of rapamycin slows progression of cardiac transplantation vasculopathy. *Circulation* 108:48, 2003.

TAYLOR D. O. et al.: Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-second official adult heart transplant report - 2005. *J Heart Lung Transplant* 224:945, 2005.

SECTION

CAPITOLUL 19

BOALA CARDIACĂ CONGENITALĂ LA ADULT

John S. Child

Boala cardiacă congenitală (BCC) produce complicații la aproximativ 1% din totalul nașterilor vii în populația generală, însă incidența ei este 4% la copiii femeilor cu BCC. Foarte mulți copii afectați – se estimează că peste 85% dintre cei afectați – ajung în prezent la vârsta adultă datorită eficacității tratamentelor farmacologice și chirurgicale, precum și datorită adaptării individuale la particularitățile fiziologiei cardiovasculare respective. În Statele Unite există în prezent > 800 000 de adulți cu BCC tratată chirurgical sau nu; prin urmare, numărul adulților cu BCC depășește numărul copiilor afectați de această boală.

ETIOLOGIE

În general, BCC reprezintă consecința dezvoltării embrionare aberante a unei structuri normale sau a incapacității unei astfel de structuri de a se dezvolta dincolo de un stadiu embrionar sau fetal precoce. Malformațiile au cauze genetice și ambientale multifactoriale complexe. În < 10% din totalul cazurilor de malformații cardiace au fost identificate aberații cromozomiale și mutații genetice specifice.

Prezența unei malformații cardiace în cadrul unei afectări complexe a organismului este întâlnită în sindromul Down, sindromul Turner, trisomia 13-15 (D1) și trisomia 17-18 (E) și uneori poate fi anticipată prenatal prin detectarea unor cromozomi anormali în celulele fetale obținute din lichidul amniotic sau prin biopsie de vilozități coriale. Identificarea în aceste celule a unor disfuncții enzimatice caracteristice pentru sindromul Hurler, homocistinurie sau boală de tip II de stocare a glicogenului, permite medicilor să prezică apariția unei afecțiuni cardiace.

FIZIOPATOLOGIE

Schimbările anatomice și fiziologice ale inimii și ale circulației cauzate de o BCC specifică nu sunt statice, ci progresează din viața prenatală și până la viața adultă. Malformațiile care sunt benigne sau rămân nedetectate în copilărie pot deveni semnificative clinic la adult. De exemplu, o valvă aortică bicuspidă congenital, care este normală din punct de vedere funcțional, se poate îngroșa și calcifica în timp, cauzând stenoză aortică semnificativă; sau un șunt stânga-dreapta bine tolerat, provocat de un defect septal atrial (DSA), poate cauza decompensare cardiacă sau hipertensiune pulmonară numai după vârsta de 40-50 de ani.

Hipertensiunea pulmonară

Starea patului vascular pulmonar reprezintă adeseori factorul determinant principal al manifestărilor clinice și al evoluției unei anumite leziuni, precum și al fezabilității unei intervenții chirurgicale de reparare. Presiunea arterială pulmonară crește din cauza măririi fluxului sangvin pulmonar și/sau a rezistenței pulmonare, aceasta din urmă fiind de obicei consecința modificărilor obstructive/obliterative ale patului vascular pulmonar. La pacienții cu hipertensiune

 pulmonară severă este important să se evalueze cantitativ și să se compare fluxurile și rezistențele pulmonare și sistemice. Cauzele bolii obstructive vasculare pulmonare sunt necunoscute, cu toate că au fost implicate mărirea fluxului sangvin pulmonar, mărirea presiunii arteriale pulmonare, creșterea presiunii venoase pulmonare, eritrocitoza, hipoxemia sistemică, acidoza și modificările circulației bronșice. Termenul *sindrom Eisenmenger* se aplică pacienților care au comunicare largă între cele două circulații la nivel aortopulmonar, ventricular sau atrial, precum și șunt bidirecțional sau predominant dreapta-stânga determinat de rezistența înaltă și de hipertensiunea pulmonară obstructivă. Folosirea de vasodilatatoare pulmonare, precum și transplantarea unui singur plămân, asociată cu repararea defectului intracardiac și transplantarea totală cord-pulmon, reprezintă metode promițătoare pentru ameliorarea simptomatologiei (Cap. 18).

Eritrocitoza

Hipoxemia cronică în BCC cianogene produce *eritrocitoză* secundară creșterii producției de eritropoietină (Cap. 6). Termenul *policitemie*, care se folosește relativ frecvent, este incorect, deoarece numărul de leucocite este normal, iar numărul de plachete este normal sau scăzut. Pacienții cianotici cu eritrocitoză pot avea hematocrit compensat sau decompensat. Eritrocitoza compensată cu echilibru normal al fierului produce rareori simptome de hipervâscozitate, când hematocritul este < 65%, și uneori este asimptomatică inclusiv la hematocrit ≥ 70%. Flebotomia terapeutică este rareori necesară în eritrocitoza compensată. Prin contrast, pacienții cu eritrocitoză decompensată prezintă simptome recurente de hipervâscozitate. Flebotomia terapeutică – o sabie cu două tăișuri – ameliorează temporar simptomele, dar limitează aportul de oxigen, induce instabilitatea hematocritului și complică problema deficitului de fier. Simptomele deficitului de fier sunt de obicei identice cu cele ale hipervâscozității; manifestările clinice progresive după flebotomii recurente sunt cauzate de obicei de scăderea cantității de fier disponibil, cu hipocromie și microcitoză. Deficitul de fier determină producerea unui număr mai mare de eritrocite hipocrome relativ mici (microcite), cu capacitate scăzută de a transporta oxigen. Deoarece aceste microcite sunt mai puțin deformabile în microcirculație și sunt mai multe în raport cu volumul plasmatic, vâscozitatea este mai mare decât la un hematocrit echivalent cu număr mai mic de eritrocite având flexibilitate normală, dimensiuni fiziologice și conținut adecvat de fier/hemoglobină. Prin urmare, eritrocitoza la pacienți cu deficit de fier produce simptome mai pronunțate din cauza scăderii aportului tisular de oxigen.

Hemostaza este anormală la pacienții cu BCC cianogenă din cauza volumului sangvin crescut și a congestiei capilare, a anomaliilor funcționale plachetare și a modificărilor de sensibilitate la acțiunea aspirinei și a antiinflamatoarelor nesteroidiene, precum și din cauza tulburărilor de funcționare a sistemelor extrinsec și intrinsec de coagulare. Contraceptivele orale sunt adeseori contraindicate la femeile cu cianoză, din cauza riscului crescut de tromboză vasculară.

Riscul de accident vascular cerebral este maxim la copiii < 4 ani cu boală cardiacă cianogenă și deficit de fier, la care un factor agravat întâlnit adeseori este deshidratarea. Adulții cu BCC cianogenă nu par să aibă risc crescut de accident vascular cerebral, cu excepția situațiilor în care se practică flebotomii nejustificate excesive, se efectuează tratament inadecvat cu aspirină sau anticoagulante, sau în prezența aritmiilor atriale ori a endocarditei infecțioase.

Simptomele de hipervâscozitate pot apărea la orice pacient cu cianoză și eritrocitoză dacă deshidratarea reduce volumul plasmatic. Flebotomia pentru simptome de hipervâscozitate necauzate de deshidratare sau deficit de fier reprezintă o procedură simplă, efectuată în ambulatoriu, prin care se prelevează de la pacient 500 ml de sânge în decurs de 45 de minute și se administrează ca substituție un volum echivalent de ser fiziologic. Flebotomia acută, fără substituție de volum, este contraindicată. Administrarea de fier la pacienții cu eritrocitoză decompensată cu deficit de fier reduce simptomele lipsei de fier, însă trebuie efectuată progresiv pentru a evita creșterea excesivă a hematocritului și hipervâscozitatea consecutivă.

Sarcina

Modificările fiziologice produse în cursul gestației normale pot determina simptome și schimbări fizice care ar putea fi atribuite în mod eronat unei boli cardiace. Starea de sănătate a mamei este cel mai mult în pericol dacă aceasta are o leziune cardiovasculară asociată cu boală vasculară pulmonară și hipertensiune pulmonară (de exemplu, fiziologie Eisenmenger sau stenoză mitrală) sau obstrucție a tractului de ejecție ventricular stâng (de exemplu, stenoză aortică), însă există și risc de deces în cazul prezenței oricărei malformații care ar putea cauza insuficiență cardiacă sau o aritmie cu consecințe hemodinamice importante. Riscul pentru făt este maxim în cazul în care mama are cianoză, insuficiență cardiacă sau hipertensiune pulmonară. Femeile cu coarctație de aortă sau sindrom Marfan pot face disecție aortică. Pacientele cu boală cardiacă cianogenă, hipertensiune pulmonară sau sindrom Marfan cu dilatație de rădăcină aortică nu ar trebui să rămână însărcinate; cele cu leziuni corectabile ar trebui informate despre riscurile unei sarcini în prezența unor malformații necorectate versus riscurile în cazul unei intervenții reparatorii și al unei sarcini ulterioare. Efectul sarcinii la pacientele operate depinde de rezultatul reparației chirurgicale, cum ar fi prezența și severitatea leziunilor reziduale, a sechelelor sau a complicațiilor. Contracepția reprezintă un subiect important în cazul acestor paciente. La femeile în cazul cărora sarcina este strict contraindicată poate fi avută în vedere ligaturarea trompelor uterine.

ENDOCARDITA INFECȚIOASĂ

(Vezi și Cap. 25) Tratamentul antimicrobian de rutină este recomandat pentru majoritatea pacienților cu BCC – indiferent dacă au fost tratați chirurgical sau nu – pentru toate procedurile stomatologice, pentru intervențiile

chirurgicale gastrointestinale și genitourinare, precum și pentru anumite proceduri diagnostice (de exemplu, sigmoidoscopie și cistoscopie). Profilul clinic și bacteriologic al endocarditei infecțioase la pacienții cu BCC s-a modificat odată cu apariția intervențiilor chirurgicale intracardiace și a dispozitivelor protetice. Două dintre cauzele principale care predispun la endocardită infecțioasă sunt prezența unui substrat cardiovascular susceptibil și existența unei surse de bacteriemie. Profilaxia include atât măsuri antimicrobiene, cât și măsuri de igienă. Se recomandă igienă dentară și cutanată meticuloasă.

EFORTUL FIZIC

Recomandările privitoare la activitățile atletice și la exercițiile fizice sunt dictate de tipul exercițiilor și de tipul și severitatea leziunii cardiovasculare congenitale. Pacienții cu obstrucție mai mult decât moderată a tractului de ejecție al VS sau cu boală vasculară pulmonară au risc crescut de sincopă sau moarte subită. În prezența tetralogiei Fallot nereparată, scăderea rezistenței vasculare sistemice în raport cu obstrucția tractului de eflux al VD – indusă de efortul izotonic – augmentează șuntul dreapta-stânga, accentuează hipoxemia și determină creșterea senzației subiective de dispnee din cauza răspunsului centrului respirator la modificările concentrațiilor gazelor sangvine și ale pH-ului.

DEFECTE CARDIACE SPECIFICE

În Tabelele 19-1, 19-2 și 19-3 sunt enumerate malformațiile BCC, grupate în funcție de complexitatea acestora. Obiectivul creării acestor tabele este de a-l ajuta pe medic să hotărască în ce situații se impune o consultație la cardiologie sau la un specialist în BCC. Pacienții cu BCC complexe (printre care se numără și majoritatea celor operați folosind proceduri chirurgicale cu nume proprii, care au fost dezvoltate inițial pentru a corecta BCC complexe) ar trebui întotdeauna tratați în colaborare cu un centru specializat pentru managementul BCC la indivizi adulți. Pentru leziunile intermediare se recomandă o consultație inițială la un medic cardiolog, urmată de consultații cardiologice intermitente de monitorizare. Leziunile simple pot fi tratate de medici interniști bine informați, cu toate că solicitarea unei consultații cardiologice este ocazional indicată.

TABELUL 19-1

BOLI CARDIACE CONGENITALE COMPLEXE ÎNTÂLNITE LA ADULȚI
Boli cardiace congenitale cianogene (toate formele)
Sindrom Eisenmenger
Anomalie Ebstein
Tetralogie Fallot sau atrezie pulmonară (toate formele)
Ventricul unic; atrezie tricuspidiană sau mitrală
Ventricul cu două orificii de ejecție
Trunchi arterial
Proceduri Fontan sau Rastelli

TABELUL 19-2

BOLI CARDIACE CONGENITALE CU COMPLEXITATE INTERMEDIARĂ
Ostium primum sau DSA de tip sinus venos
Drenaj venos pulmonar anormal, parțial sau total
Defecte de canal atrioventricular (parțiale sau complete)
DSV, complicat (de exemplu, valve absente sau anormale, leziuni obstructive asociate, insuficiență aortică)
Coarctație aortică
Stenoză valvulară pulmonară (moderată sau severă)
Obstrucție semnificativă a tractului de eflux ventricular drept în zona infundibulară
Insuficiență valvulară pulmonară (moderată sau severă)
Duct arterial persistent (neînchis) – moderat sau mare
Fistulă/anevrism la nivelul unui sinus Valsalva
Stenoză aortică subvalvulară sau supravalvulară

Notă: DSA, defect septal atrial; DSV, defect septal ventricular.

TABELUL 19-3

BOLI CARDIACE CONGENITALE SIMPLE ÎNTÂLNITE LA ADULȚI
Boală nativă
Boală valvulară aortică congenitală necomplicată
Boală valvulară mitrală congenitală ușoară (de exemplu, cu excepția valvei în parașută sau a foițelor valvulare despicate)
DSA mic necomplicat
DSV mic necomplicat
Stenoză pulmonară ușoară
Defecte reparate
Duct arterial ligaturat sau obstruat anterior
DSA de tip ostium secundum sau de tip sinus venos, reparat fără leziuni persistente
DSV reparat fără leziuni persistente

Notă: DSA, defect septal atrial; DSV, defect septal ventricular.

BOALA CARDIACĂ CONGENITALĂ ACIANOGENĂ CU ȘUNT STÂNGA-DREAPTA

Defectul septal atrial

DSA este o anomalie cardiacă frecventă, care poate fi diagnosticată pentru prima dată la vârsta adultă și se întâlnește mai frecvent la femei. *DSA de tip sinus venos* este localizat înalt în septul atrial, lângă deschiderea venei cave în atriul drept, și se asociază frecvent cu comunicare anormală a venelor pulmonare drepte cu vena cavă superioară sau cu atriul drept. *DSA de tip ostium primum* sunt situate adiacent de valvele atrioventriculare, care pot fi – oricare dintre ele – deformate și insuficiente. Defectele de tip ostium primum sunt frecvente în sindromul Down; defectele septale atrioventriculare mai complexe, cu o valvă atrioventriculară comună și un defect posterior al porțiunii bazale a septului interventricular, sunt mai tipice pentru această anomalie cromozomială. Cel mai frecvent *DSA de tip ostium secundum* implică fosa ovală și este localizat mezoseptal. Acest tip de defect nu ar trebui confundat cu *foramen ovale patent*. Obliterarea anatomică a găurii ovale se produce în

mod normal după închiderea ei funcțională la scurt timp după naștere, însă permeabilitatea reziduală constituie o variantă normală; DSA denotă un deficit real la nivelul septului atrial și implică prezența unei deschideri funcționale și anatomice.

Mărimea șuntului stânga-dreapta depinde de dimensiunile DSA, proprietățile diastolice ale ventriculilor și impedanța relativă din circulațiile pulmonară și sistemică. Șuntul stânga-dreapta determină supraîncărcare diastolică a ventriculului drept și flux sangvin pulmonar crescut.

Pacienții cu DSA sunt de obicei asimptomatici la începutul vieții, cu toate că pot prezenta un grad oarecare de subdezvoltare fizică și predispoziție pentru infecții respiratorii; simptome cardiorespiratorii apar la numeroși pacienți mai vârstnici. După a patra decadă de viață, un număr semnificativ de pacienți dezvoltă aritmii atriale, hipertensiune arterială pulmonară, șunt bidirecțional și apoi dreapta-stânga și insuficiență cardiacă. Pacienții expuși la hipoxie ambientală cronică (deoarece locuiesc la altitudine înaltă) tind să dezvolte hipertensiune pulmonară la vârste mai tinere. La anumiți pacienți mai vârstnici, șuntul stânga-dreapta prin defect se mărește pe măsură ce progresia hipertensiunii sistemice și/sau boala coronariană determină scăderea complianței ventriculului stâng.

Examinare fizică

Examinarea fizică evidențiază de obicei impuls VD proeminent și pulsații palpabile ale arterei pulmonare. Primul zgomot cardiac este normal sau dedublat, cu accentuarea sunetului de închidere a valvei tricuspide. Fluxul crescut prin valva pulmonară este responsabil pentru apariția unui suflu mezosistolic de eflux pulmonar. Al doilea zgomot cardiac este larg dedublat și relativ fix în raport cu respirația. Un suflu mezodiastolic cu intensitate maximă în spațiul intercostal patru și de-a lungul marginii stângi a sternului reflectă fluxul crescut prin valva tricuspidă. La pacienți cu defecte de tip ostium primum, prezența unui freamăt apical și a unui suflu holosistolic indică existența insuficienței mitrale sau tricuspidiene asociate, ori a unui defect septal ventricular (DSV).

Manifestările fizice sunt modificate când creșterea rezistenței pulmonare determină diminuarea șuntului stânga-dreapta. Atât suflul de eflux pulmonar, cât și de influx tricuspidian scad în intensitate, componenta pulmonară a celui de-al doilea zgomot cardiac și un zgomot de ejecție sistolică se accentuează, cele două componente ale zgomotului doi cardiac pot fuziona și apare un suflu de insuficiență pulmonară. Instalarea unui șunt dreapta-stânga este însoțită de cianoză și apariția degetelor hipocratice.

La adulți cu DSA și fibrilație atrială, semnele fizice pot fi confundate cu cele cauzate de stenoza mitrală asociată cu hipertensiune pulmonară, deoarece suflul diastolic tricuspidian și zgomotul doi larg dedublat pot fi considerate în mod greșit a reprezenta suflul diastolic de stenoză mitrală și, respectiv, zgomotul de deschidere a valvei mitrale.

Electrocardiogramă

La pacienții cu defect tip ostium secundum, ECG-ul evidențiază de obicei deviere la dreapta a axei electrice și tipar rSr' în derivațiile precordiale drepte, ceea ce indică dilatația tractului de ejecție al VD. În cazul defectelor de tip sinus venos poate apărea un pacemaker atrial ectopic sau se poate instala un bloc atrioventricular de gradul 1. În cazul defectului de tip ostium primum, defectul de conducere la nivelul VD este însoțit de o deviere la stânga a axei electrice și o rotație antiorară a buclei QRS în plan frontal. În funcție de mărimea presiunii arteriale pulmonare, în cazul fiecărui tip de defect pot apărea diferite grade de hipertrofie VD și atrială dreaptă (AD). *Radiografia toracică* evidențiază dilatația atriului drept și a ventriculului drept, dilatația arterei pulmonare și a ramurilor acesteia și accentuarea desenului vascular pulmonar.

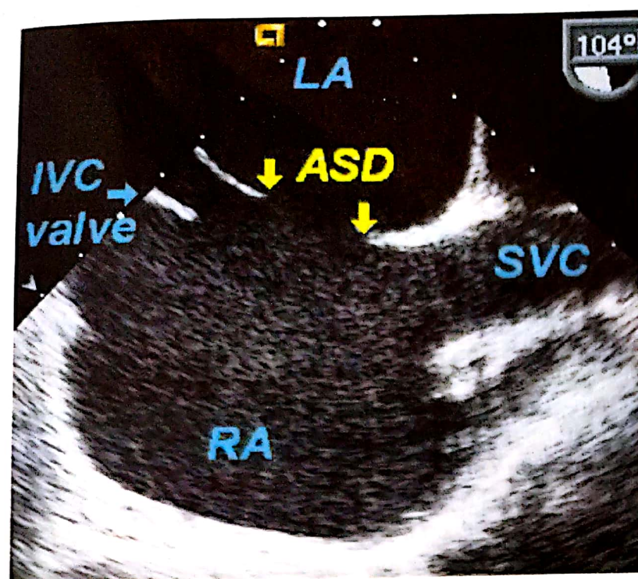
Ecocardiografie

Ecocardiografia evidențiază dilatația arterei pulmonare, a VD și a AD, precum și mișcări anormale ale septului în prezența unei supraîncărcări semnificative a cordului drept. DSA poate fi vizualizat direct prin imagistică bidimensională, evidențiere color a fluxului sau folosind contrast ecografic. În majoritatea instituțiilor, ecocardiografia bidimensională (2DE) plus examinarea Doppler color a fluxului au înlocuit cateterizarea cardiacă. Ecocardiografia transesofagiană (TEE) este indicată dacă ecocardiograma transtoracică este ambiguă (situație frecventă în cazul defectelor de tip sinus venos), dar și în cursul închiderilor realizate prin cateterizare (**Fig. 19-1**). Cateterizarea cardiacă se efectuează dacă există inconsistențe în datele clinice, dacă se suspectează prezența hipertensiunii pulmonare semnificative sau a unor malformații asociate, precum și dacă există posibilitatea diagnosticului de boală coronariană.

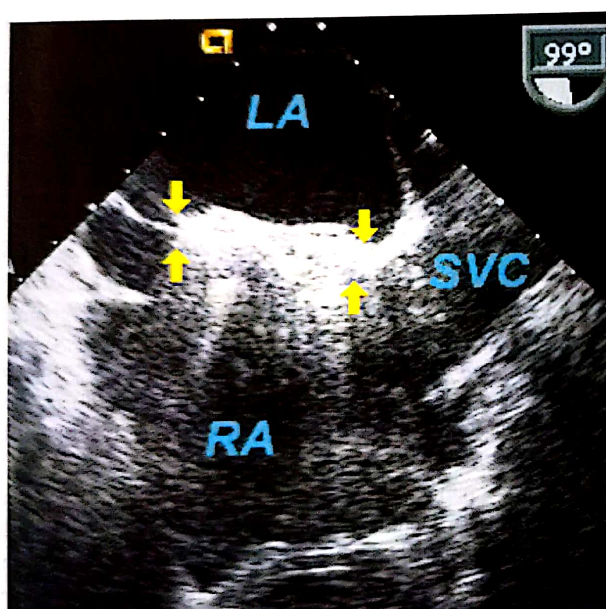
℞ Tratament: DEFECTUL SEPTAL ATRIAL

Tuturor pacienților cu DSA tip ostium secundum fără complicații și cu șunt semnificativ stânga-dreapta (adică raport ≥ 2:1 între fluxul pulmonar și fluxul sistemic) ar trebui să li se recomande tratamentul chirurgical (reparare realizată de obicei folosind un fragment pericardic sau un material protetic) ori închiderea defectului folosind un cateter introdus percutanat (dacă defectul are dimensiuni și formă potrivite). În absența hipertensiunii pulmonare severe pot fi anticipate rezultate excelente și risc intervențional scăzut, chiar și la pacienții cu vârsta peste 40 de ani. În defectele de tip ostium primum, anomaliile valvei mitrale trebuie, de asemenea, reparate la momentul închiderii defectului atrial. Închiderea nu ar trebui efectuată la pacienți cu defecte de mici dimensiuni și șunt stânga-dreapta nesemnificativ, și nici la cei cu boală vasculară pulmonară severă neasociată cu șunt semnificativ stânga-dreapta.

Pacienții cu DSA de tip sinus venos sau ostium secundum rareori decedează înainte de a cincea decadă. În cursul decadelor a cincea și a șasea, incidența simptomelor progresive – care frecvent devin invalidante – crește substanțial. Tratamentul medical ar trebui să includă tratamentul prompt al infecțiilor respiratorii, agenți antiaritmici



A



B

FIGURA 19-1
Defect septal atrial de tip ostium secundum. Imagine de ecografie transesofagiană a defectului septal atrial tip ostium secundum și a închiderii cu un dispozitiv. ***A.*** Este ilustrat defectul septal atrial (ASD) situat între atriul stâng (LA) și atriul drept (RA). ***B.*** Dispozitivul introdus percutanat folosind un cateter a astupat defectul. IVC, vena cavă inferioară; SVC, vena cavă superioară.

pentru fibrilaţie atrială sau tahicardie ventriculară şi măsuri standard pentru hipertensiune, boală coronariană sau insuficienţă cardiacă (Cap. 17), dacă aceste complicaţii apar. Riscul de endocardită infecţioasă este foarte redus, cu excepţia situaţiilor în care defectul este complicat de prezenţa insuficienţei valvulare sau a fost reparat recent prin acoperire cu material sau folosind un dispozitiv (Cap. 25).

Defectele septului ventricular apar ca defecte izolate sau făcând parte dintr-o combinație de anomalii. Deschiderea este în general unică și situată în porțiunea membranoasă a septului. Tulburările funcționale depind de dimensiunile acesteia și de starea patului vascular pulmonar. Doar defectele cu dimensiuni mici sau moderate sunt identificate pentru prima dată la vârsta adultă, deoarece majoritatea pacienților cu defecte izolate largi necesită tratament medical și frecvent chirurgical devreme în cursul vieții.

Istoria naturală a DSV include un spectru larg, care variază de la închidere spontană până la insuficiență cardiacă congestivă și deces încă de la vârsta de sugar. În cadrul acestui spectru, este posibilă apariția obstrucției vasculare pulmonare, a obstrucției tractului de ejecție al VD, a insuficienței aortice și a endocarditei infecțioase. Închiderea spontană este mai frecventă la pacienți născuți cu un defect septal ventricular mic și se produce devreme în copilărie la majoritatea pacienților.

Pacienții cu DSV mari și hipertensiune pulmonară au riscul cel mai mare de a dezvolta obstrucție vasculară pulmonară. Prin urmare, defectele largi ar trebui corectate chirurgical devreme în cursul vieții, când afectarea vasculară pulmonară este încă reversibilă sau încă nu s-a instalat. La pacienții cu obstrucție vasculară pulmonară severă (sindrom Eisenmenger), simptomele prezente la vârsta adultă constau în dispnee de efort, durere toracică, sincopă și hemoptizie. Șuntul dreapta-stânga produce cianoză, degete hipocratice și eritrocitoză. La toți pacienții, măsura în care rezistența vasculară pulmonară crește înainte de operație este un factor de prognostic cu importanță maximă. Dacă rezistența vasculară pulmonară este cel mult o treime din rezistența vasculară sistemică, progresia postoperatorie a bolii vasculare pulmonare este rară. Însă dacă preoperatoriu există o creștere moderată sau severă a rezistenței vasculare pulmonare, postoperatoriu se întâmplă frecvent ca boala vasculară pulmonară să nu se modifice sau să progreseze.

Obstrucția tractului de ejecție VD apare la 5-10% dintre pacienții care în copilărie sunt diagnosticați cu șunt moderat-important stânga-dreapta. Odată cu trecerea timpului, pe măsură ce obstrucția subvalvulară a tractului de ejecție VD progresează, manifestările clinice la acești pacienți în cazul cărora DSV persistă la dimensiuni semnificative încep să semene cu cele cauzate de tetralogia Fallot cianogenă.

La aproximativ 5% dintre pacienți apare insuficiență aortică din cauza prezenței unei cantități insuficiente de țesut valvular sau din cauza prolapsului unei foițe valvulare prin defectul interventricular; insuficiența aortică apărută astfel complică și domină tabloul clinic.

Examenul 2DE cu examinare spectrală și Doppler color definește numărul și localizarea defectelor din septul ventricular, precum și anomaliile asociate și modificările hemodinamice existente. Pentru a evalua starea patului vascular pulmonar și a clarifica detaliile anomaliilor anatomice sunt necesare uneori studii hemodinamice și angiografice.

Tratament: DEFECTUL SEPTAL VENTRICULAR

Intervenția chirurgicală nu este recomandată pentru pacienții cu presiune normală în artera pulmonară și șunt mic (raport < 1,5-2:1 între fluxul pulmonar și fluxul sistemic). Corectarea chirurgicală sau închiderea prin cateterizare sunt indicate când există șunt moderat sau mare, cu raport > 1,5-2:1 între fluxul pulmonar și fluxul sistemic, în absența unor valori foarte mari ale rezistenței vasculare pulmonare.

Ductul arterial persistent

Ductul arterial este un vas care unește bifurcația arterei pulmonare cu aorta, imediat distal de artera subclavie stângă. În mod normal, acest canal vascular este deschis în cursul vieții fetale și se închide imediat după naștere. Fluxul prin duct este determinat de raporturile de presiune și rezistență dintre circulațiile sistemică și pulmonară, precum și de aria secțiunii transversale a ductului și de lungimea acestuia. La majoritatea adulților cu această anomalie, presiunile pulmonare sunt normale și astfel un gradient (și un șunt) între aortă și artera pulmonară persistă pe tot parcursul ciclului cardiac, generând un sunet caracteristic continuu numit „zgomot de mașinărie", cu accentuare sistolică tardivă în partea superioară a marginii stângi a sternului. La adulții născuți cu șunt stânga-dreapta amplu prin ductul arterial, de obicei apare obstrucție vasculară pulmonară (sindrom Eisenmenger) cu hipertensiune pulmonară, șunt dreapta-stânga și cianoză. Boala vasculară pulmonară severă determină inversarea fluxului prin duct; sângele neoxigenat este șuntat către aorta descendentă, astfel încât degetele de la picioare (însă nu și cele de la mâini) devin cianotice și bombate (degete hipocratice); tabloul clinic poartă numele de *cianoză diferențială*. Principalele cauze de deces la adulții cu duct persistent sunt insuficiența cardiacă și endocardita infecțioasă; ocazional, obstrucția vasculară pulmonară severă poate cauza dilatație anevrismală, calcificare și ruperea ductului.

Tratament: DUCTUL ARTERIAL PERSISTENT

În absența bolii vasculare pulmonare severe și a șuntării predominante stânga-dreapta a sângelui, ductul persistent ar trebui ligaturat sau secționat chirurgical. Pentru defectele cu formă potrivită, închiderea prin cateterizare folosind bobine, butoni, dopuri și umbrele a devenit comună. Abordările chirurgicale toracoscopice sunt considerate experimentale. Intervenția chirurgicală ar trebui amânată timp de câteva luni la pacienții tratați cu succes pentru endocardită infecțioasă, deoarece ductul continuă să fie încă un timp afectat de edem și friabil.

Șunturile între rădăcina aortei și partea dreaptă a inimii

Cele mai frecvente trei cauze de șunt între rădăcina aortei și partea dreaptă a inimii sunt: anevrismul congenital al unui sinus aortic Valsalva cu fistulă, fistula arteriovenoasă coronariană și originea anormală a arterei coronare stângi din trunchiul pulmonar. *Anevrismul unui sinus aortic Valsalvă* constă din separarea sau absența fuziunii dintre media aortei și inelul valvei aortice. Ruperea se produce de obicei în decada a treia sau a patra de viață; de cele mai multe ori fistula aorto-cardiacă este între foița valvulară coronariană dreaptă și ventriculul drept, însă ocazional – când o foiță valvulară non-coronariană este implicată – fistula drenează în atriul drept. Ruperea bruscă produce durere toracică, pulsații puternice, suflu continuu accentuat în diastolă și supraîncărcare de volum a cordului. Diagnosticul se confirmă prin ecocardiografie 2DE și Doppler; cateterizarea cardiacă permite evaluarea cantitativă a șuntului stânga-dreapta, iar aortografia toracică permite vizualizarea fistulei. Tratamentul medical este orientat către controlul insuficienței cardiace, al aritmiilor și al endocarditei. Intraoperator anevrismul este închis și amputat, iar peretele aortic este reunit cu cordul prin sutură directă sau folosind un fragment tisular sau o proteză.

Fistula arteriovenoasă coronariană, o anomalie neobișnuită, constă dintr-o comunicare între artera coronară și o altă cavitate cardiacă, de obicei sinusul coronar, atriul drept sau ventriculul drept. Șuntul este în general mic și fluxul sangvin miocardic nu este de obicei compromis; dacă șuntul este mare, poate apărea un sindrom de „furt" coronarian, cu ischemie miocardică și posibil angină sau aritmii ventriculare. Complicațiile potențiale includ endocardită infecțioasă, formarea unui tromb cu ocluzie sau embolizare distală și infarct miocardic consecutiv, ruperea unei fistule anevrismale și rareori hipertensiune pulmonară și insuficiență cardiacă congestivă. La pacienții asimptomatici, necesitatea unor investigații suplimentare este dată de prezența unui suflu continuu superficial decelabil în partea inferioară sau medie a sternului. Ecocardiografia Doppler identifică locul de drenaj; dacă originea este situată proximal, aceasta poate fi detectabilă prin ecografie bidimensională. Angiografia (prin cateterizare clasică, CT sau RMN) permite identificarea dimensiunilor și a particularităților anatomice ale tractului fistulos, care poate fi închis prin sutură sau prin cateterizare și obliterare.

A treia anomalie care produce un șunt între rădăcina aortei și jumătatea dreaptă a inimii este *originea anormală a arterei coronare stângi din artera pulmonară*. Infarctul miocardic și fibroza conduc frecvent la deces în primul an, deși toate că până la 20% dintre pacienți supraviețuiesc până în adolescență sau mai mult fără a necesita corectare chirurgicală. Diagnosticul este susținut de identificarea pe traseele ECG a unor modificări sugestive pentru infarct miocardic anterolateral sau HVS. Tratamentul chirurgical la adulți constă în realizarea unui bypass arterial coronarian folosind ca grefă artera mamară internă sau vena safenă – artera coronară.

BOALA CARDIACĂ CONGENITALĂ ACIANOGENĂ FĂRĂ ȘUNT

Stenoza aortică congenitală

Malformațiile care produc obstrucția tractului de ejecție al VS includ stenoza aortică valvulară congenitală, stenoza subaortică discretă, stenoza aortică supravalvulară și cardiomiopatia hipertrofică obstructivă (Cap. 21).

Stenoza aortică valvulară

Bicuspidia valvulară aortică este mai frecventă la sexul masculin decât la cel feminin. Valva aortică bicuspidă congenitală, care inițial poate fi normală din punct de vedere funcțional, reprezintă una dintre cele mai frecvente malformații congenitale ale inimii și poate rămâne nedetectată la începutul vieții. Deoarece valvele bicuspide pot deveni stenozate sau insuficiente în timp sau pot fi locul apariției endocarditei acute, leziunea poate fi dificil de diferențiat, la persoanele adulte, de alte afecțiuni valvulare aortice reumatice sau degenerative, asociate cu calcificare. Dinamica fluxului sangvin în cazul unei valve aortice rigide și deformate congenital conduce adeseori la îngroșarea foițelor valvulare și ulterior la calcificări. Obstrucția semnificativă din punct de vedere hemodinamic cauzează hipertrofie concentrică a peretelui VS. Aorta ascendentă este adeseori dilatată, modificarea fiind numită în mod imprecis dilatație „poststenotică"; această modificare este cauzată de anomaliile histologice ale aortei medii, similare cu cele din sindromul Marfan, și poate evolua către disecție aortică. Diagnosticul se stabilește cel mai ușor prin ecocardiografie, care permite vizualizarea morfologiei valvei aortice și a rădăcinii aortei, precum și evaluarea cantitativă a gradului de stenoză sau insuficiență. Manifestările clinice și anomaliile hemodinamice sunt discutate în Cap. 20.

Rx Tratament: STENOZA AORTICĂ VALVULARĂ

Tratamentul medical al stenozei valvulare aortice congenitale include profilaxia împotriva endocarditei infecțioase și – la pacienții cu rezervă cardiacă diminuată – administrarea de digoxină și diuretice, precum și restricție a aportului de sodiu, până la momentul intervenției chirurgicale. Prezența dilatației de rădăcină aortică poate impune administrarea de beta-blocante. În caz de stenoză aortică severă, activitatea fizică intensă ar trebui evitată chiar și la pacienți asimptomatici, iar participarea la sporturi competiționale ar trebui probabil restricționată în cazul pacienților cu grade mai ușoare de obstrucție. Înlocuirea valvei aortice este indicată la adulții cu stenoză critică, adică suprafață valvulară < 0,45 cm^2/m^2, care prezintă simptome secundare disfuncției VS sau ischemiei miocardice, sau cu semne hemodinamice de disfuncție VS. La copii, adolescenți sau adulți tineri asimptomatici cu stenoză aortică critică fără calcificări valvulare și fără aceste caracteristici, valvuloplastia aortică cu balon este adeseori utilă (Cap. 36). Dacă la pacienții mai vârstnici intervenția chirurgicală este contraindicată din cauza unei probleme medicale asociate (de exemplu, cancer, insuficiență renală, insuficiență hepatică), valvuloplastia cu balon poate ameliora starea clinică pe termen scurt. Această procedură poate fi folosită și ca tratament „punte" până la înlocuirea valvei aortice la pacienții cu insuficiență cardiacă severă.

Stenoza subaortică

Cea mai frecventă formă de stenoză subaortică este *hipertrofia idiopatică* – numită și *cardiomiopatie hipertrofică* – prezentă la naștere la aproximativ o treime dintre pacienți; despre aceasta se discută în Cap. 21. Forma *discretă* de stenoză subaortică se caracterizează prin prezența unei diafragme membranoase sau a unui inel fibromuscular care înconjoară tractul de ejecție VS imediat inferior de baza valvei aortice. Impactul jetului de sânge pe fața inferioară a valvei aortice determină adeseori fibroză valvulară aortică progresivă și apariția insuficienței valvulare. Ecocardiografia permite caracterizarea anatomică a obstrucției subaortice; evaluarea Doppler arată turbulență proximal de valva aortică și permite analiza cantitativă a gradientului de presiune și a severității insuficienței aortice. Tratamentul constă din excizia completă a membranei sau a inelului fibromuscular.

Stenoza aortică supravalvulară

Această anomalie constă în îngustarea localizată sau difuză a aortei ascendente imediat superior de emergența arterelor coronare, la marginea superioară a sinusurilor Valsalva. Spre deosebire de alte forme de stenoză aortică, arterele coronare în acest caz sunt expuse la presiunile sistolice ridicate din ventriculul stâng, sunt adeseori dilatate și sinuoase și sunt susceptibile la ateroscleroză prematură. La majoritatea pacienților, defectul genetic responsabil pentru această anomalie este localizat pe cromozomul 7, în aceeași regiune cromozomială unde se află și gena care codifică elastina.

Coarctația de aortă

Îngustarea sau constricția lumenului aortic poate apărea la orice nivel de-a lungul acesteia, însă de cele mai multe ori se produce distal de originea arterei subclavii stângi, lângă inserția ligamentului arterial. Coarctația apare la aproximativ 7% dintre pacienții cu boală cardiacă congenitală, este mai frecventă la bărbați decât la femei și are frecvență înaltă îndeosebi la pacienții cu disgenezie gonadală (de exemplu, sindrom Turner). Manifestările clinice depind de locul și de extensia obstrucției, precum și de prezența unor anomalii cardiace asociate (de cele mai multe ori bicuspidie valvulară aortică). La până la 10% dintre pacienți apar anevrisme ale poligonului Willis, care au risc înalt de rupere bruscă și moarte subită.

Majoritatea copiilor și a adulților tineri cu coarctație izolată discretă sunt asimptomatici. Pot prezenta cefalee, epistaxis, extremități reci și claudicație de efort, iar atenția este atrasă către sistemul cardiovascular de prezența unui suflu cardiac sau a hipertensiunii arteriale la nivelul

 membrelor superioare, asociate cu absența, diminuarea semnificativă sau întârzierea pulsațiilor la arterele femurale. Vasele colaterale dilatate și pulsatile pot fi palpate la nivelul spațiilor intercostale anterioare, în axile, sau posterior, în regiunea interscapulară. Extremitățile superioare și toracele sunt în general mai dezvoltate decât extremitățile inferioare. Un suflu mezosistolic decelabil în partea stângă a spațiului interscapular poate deveni continuu dacă lumenul este suficient de îngust pentru a induce prezența pe tot parcursul ciclului cardiac a unui jet translezional suficient de puternic. Prezența unor sufluri sistolice continue suplimentare la nivelul peretelui toracic lateral reflectă fluxul sangvin crescut prin vase colaterale dilatate și sinuoase. ECG-ul arată de obicei hipertrofie de VS. Radiografia toracică evidențiază dilatația arterei subclavii stângi în partea superioară a marginii stângi a mediastinului și dilatația aortei ascendente. Indentația aortei la locul coarctației și dilatația pre- și poststenotică (semnul cifrei „3"), vizibilă în partea stângă a mediastinului, sunt modificări aproape patognomonice. Prezența de incizuri ale coastelor de la III până la IX, un semn radiografic important, este determinată de eroziunea părții inferioare a coastelor de vasele colaterale dilatate (**Figurile 19-2** și **19-3**). Ecografia 2D în ferestrele parasternală și suprasternală identifică locul și lungimea coarctației, în timp ce evaluarea Doppler permite analiza cantitativă a gradientului de presiune. Ecocardiografia transesofagiană și RMN sau CT tridimensională permit vizualizarea lungimii și a severității obstrucției, precum și evaluarea arterelor colaterale asociate (Figurile 19-2 și 19-3). La adult, cateterizarea cardiacă este indicată în principal pentru evaluarea arterelor coronare sau realizarea de intervenții prin cateterizare (angioplastie și montare de stent la nivelul coarctației).

Principalele complicații ale hipertensiunii severe în aorta proximală includ apariția de anevrisme și hemoragii cerebrale, disecția și ruptura aortică, arterioscleroza coronariană prematură și insuficiența VS; locul coarctației poate fi afectat de endarterită infecțioasă, iar valva aortică bicuspidă care ar putea fi prezentă este posibil să fie afectată de endocardită.

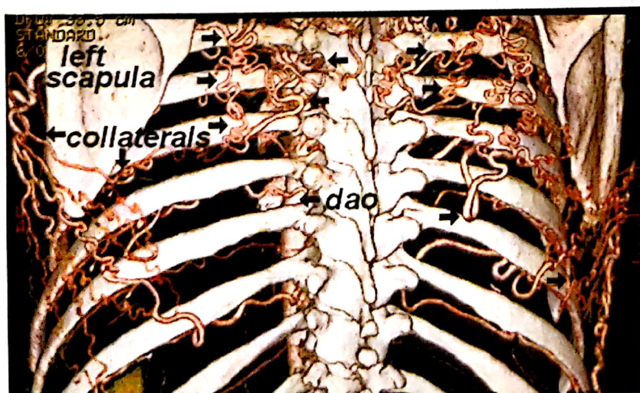


FIGURA 19-2
Coarctație de aortă. Sunt ilustrate vasele colaterale extensive (stânga) situate subcostal și în regiunea periscapulară, pe o imagine posterioară a unei angiograme CT tridimensionale; acestea sunt responsabile pentru incizurile costale observabile pe radiografia toracică. dao, aorta descendentă.

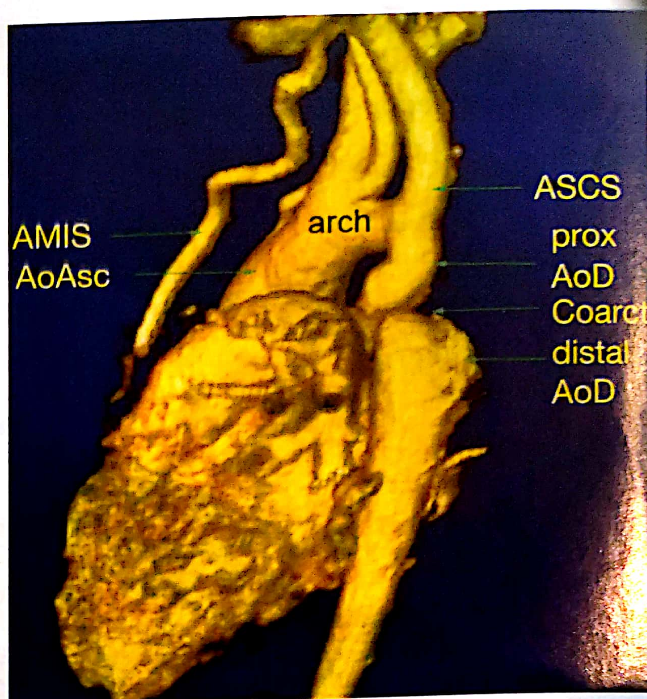


FIGURA 19-3
Coarctație de aortă. Este ilustrată o coarctație (Coarct) a aortei într-o localizare tipică pentru un individ adult, la nivelul aortei descendente (AoD), imediat distal de artera subclavie stângă dilatată (ASCS) – reconstrucție tridimensională a unei angiograme TC. Există un anevrism localizat distal de coarctație, cauzat parțial de anomaliile structurale intrinseci ale tunicii medii aortice. Artera mamară internă stângă (AMIS) este dilatată. AoAsc, aorta ascendentă; prox, proximal.

℞ Tratament: COARCTAȚIA DE AORTĂ

Tratamentul este de obicei chirurgical, cu toate că intervențiile percutanate prin cateterizare, dilatație cu balon și montare de stent reprezintă la momentul actual o opțiune viabilă pentru mulți pacienți. Hipertensiunea sistemică postoperatorie persistentă, în absența coarctației reziduale, pare a avea legătură cu durata hipertensiunii preoperatorii. Monitorizarea presiunii sangvine în repaus și în cursul efortului este importantă; la mulți pacienți se observă hipertensiune sistolică excesivă doar la efort, parțial din cauza unei vasculopatii difuze. La toți pacienții cu coarctație de aortă tratați chirurgical sau prin montare de stent se recomandă monitorizare imagistică periodică prin RMN sau CT de înaltă calitate.

Stenoza pulmonară cu sept ventricular intact

Obstrucția tractului de ejecție al VD poate fi localizată la nivel supravalvular, valvular, subvalvular sau la o combinație a acestor localizări. Prezența mai multor zone de îngustare în arterele pulmonare periferice reprezintă o caracteristică a *embriopatiei rubeolice* și poate fi întâlnită atât în formele familiale, cât și în cele sporadice de stenoză pulmonară

supravalvulară. Stenoza pulmonară valvulară este cea mai frecventă formă de obstrucție izolată a VD.

Cel mai important factor determinant al evoluției clinice este severitatea leziunii obstructive și nu locul îngustării. În prezența unui debit cardiac normal, un gradient de presiune transvalvular sistolic maxim între 50 și 80 mmHg este considerat a indica stenoză moderată; la valori mai mici sau mai mari în raport cu acest interval este vorba de stenoză ușoară și, respectiv, severă. Pacienții cu stenoză pulmonară ușoară sunt în general asimptomatici și au progresie lentă sau chiar absentă a severității obstrucției odată cu avansarea în vârstă. La pacienții cu stenoză mai semnificativă, severitatea poate crește în timp. Simptomele variază în funcție de gradul de obstrucție. Oboseala, dispneea, insuficiența VD și sincopa limitează activitatea pacienților mai vârstnici, în cazul cărora obstrucția moderată sau severă împiedică mărirea debitului cardiac la efort. La pacienții cu obstrucție severă, presiunea sistolică din ventriculul drept poate depăși presiunea sistolică din ventriculul stâng, deoarece septul ventricular este intact. În caz de stenoză moderată sau severă ejecția sângelui din VD este prelungită, iar zgomotul de închidere al valvei pulmonare este întârziat și atenuat. Hipertrofia VD reduce complianța camerală, astfel încât pentru umplerea adecvată a VD este necesară contracția puternică a AD.

Contracțiile atriale viguroase se manifestă prin apariția zgomotului patru cardiac, a undelor *a* proeminente pe jugulogramă și ocazional prin pulsații presistolice hepatice. Diagnosticul clinic este susținut de prezența unui impuls parasternal stâng și a unui suflu sistolic rugos crescendo-decrescendo asociat cu freamăt, având intensitate maximă în partea superioară a marginii stângi a sternului și precedat în mod tipic de un zgomot de ejecție sistolică dacă obstrucția este cauzată de o valvă pulmonară non-displazică mobilă. Stenoza pulmonară severă poate fi însoțită de un suflu holosistolic de insuficiență tricuspidiană, mai ales în prezența insuficienței cardiace congestive. Cianoza reflectă de obicei existența șuntului dreapta-stânga printr-un defect persistent de tip foramen ovale sau DSA. La pacienții cu stenoză arterială pulmonară supravalvulară sau periferică, suflul este sistolic sau continuu și se ascultă cel mai bine în dreptul regiunii îngustate, având iradiere către câmpurile pulmonare periferice.

ECG-ul este normal în formele ușoare, pe când în stenozele moderate și severe evidențiază hipertrofie VD. Radiografia toracică în cazurile de stenoză pulmonară ușoară sau moderată evidențiază cordul cu volum normal și vascularizația pulmonară normală. În stenoza valvulară pulmonară, dilatația arterei pulmonare principale și a ramurii stângi a acesteia apare parțial din cauza direcției jetului sangvin și parțial din cauza slăbiciunii tisulare intrinseci. Dacă există obstrucție severă, hipertrofia VD este în general evidentă. Vascularizația pulmonară apare diminuată în caz de stenoză severă, insuficiență VD și/sau șunt dreapta-stânga la nivel atrial. Ecografia 2D permite vizualizarea morfologiei valvei pulmonare; gradientul de presiune la nivelul tractului de ejecție poate fi evaluat cantitativ prin ecocardiografie Doppler.

℞ Tratament: STENOZA PULMONARĂ

Cateterizarea cardiacă urmată de valvuloplastie cu balon (Cap. 13) este de obicei eficace. În acest fel se poate obține cu risc scăzut ameliorarea chirurgicală directă a stării clinice la pacienți cu obstrucție moderată sau severă. Stenozele multiple ale arterelor pulmonare periferice sunt de obicei inoperabile, dar îngustarea unei ramuri proximale sau a bifurcației trunchiului pulmonar principal poate fi corectată chirurgical sau tratată prin dilatație cu balon și montare de stent.

LEZIUNI CARDIACE CONGENITALE COMPLEXE

Tetralogia Fallot

Cele patru componente ale tetralogiei Fallot sunt DSV poziționat anormal, obstrucția tractului de ejecție al VD, poziționarea originii aortei în dreptul DSV și hipertrofia VD secundară expunerii VD la presiunea intraaortică din cauza DSV larg (**Fig. 19-4**).

Severitatea obstrucției tractului de ejecție al VD determină manifestările clinice. Gradul de hipoplazie al tractului de ejecție al VD variază de la ușor la complet (atrezie pulmonară). Stenoza valvulară pulmonară și obstrucția arterială pulmonară periferică pot coexista; rareori, există absență unilaterală a unei artere pulmonare (de obicei stânga). La aproximativ 25% dintre pacienții cu tetralogie Fallot se constată prezența unei crose aortice și a unei aorte descendente situate pe partea dreaptă.

Raportul dintre rezistența întâmpinată de sânge când trece din ventricule în aortă și din ventricule în vasele pulmonare joacă un rol major în determinarea tabloului hemodinamic și clinic. Când obstrucția este severă, fluxul sangvin pulmonar scade marcat și un volum mare de sânge

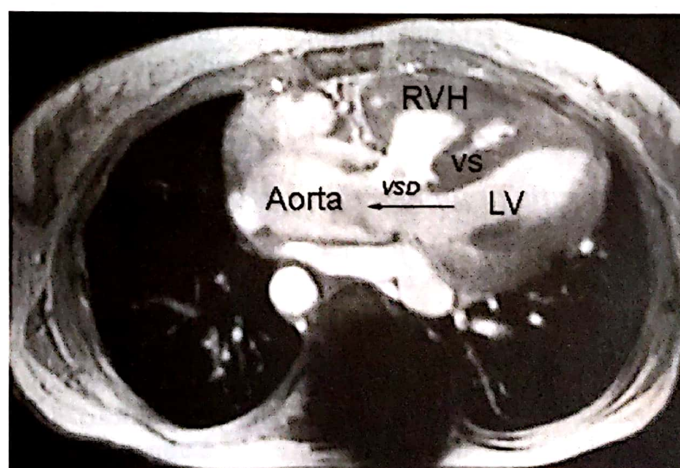


FIGURA 19-4
Tetralogie Fallot. Angiogramă RMN. Un cadran mezosistolic în care se observă defectul septal ventricular (VSD) poziționat anormal, cu aorta suprapusă la nivelul acestuia. LV, ventricul stâng; RVH, hipertrofie VD; DS, sept ventricular.

sistemic venos desaturat este șuntat din dreapta în stânga prin DSV. Apar cianoză severă și eritrocitoză, iar simptomele de hipoxemie sistemică sunt proeminente. La numeroși sugari și copii obstrucția este ușoară, dar progresivă.

Evaluarea ECG evidențiază hipertrofie VS. Radiografia toracică arată cord cu dimensiuni normale și formă de sabot (*coeur en sabot*), având ventriculul drept proeminent și o concavitate în regiunea conului pulmonar. Desenul vascular pulmonar este de obicei diminuat, iar crosa aortică și butonul aortic pot fi situate pe partea dreaptă. Ecografia 2D evidențiază DSV poziționat anormal, cu aorta pornind de la nivelul acestuia, precum și locul și severitatea stenozei pulmonare – care poate fi subvalvulară (fixă sau dinamică), valvulară sau la nivelul arterei pulmonare principale ori a ramurilor acesteia. Angiografia clasică oferă detalii despre tractul de ejecție al VD, valva pulmonară și inelul pulmonar, calibrul ramurilor principale ale arterei pulmonare, precum și despre existența unor eventuale vase colaterale aorto-pulmonare asociate. Arteriografia coronariană identifică anatomia și traiectul arterelor coronare. În centrele cu experiență, aceste modificări sunt adeseori bine evidențiate la adulți, folosind angiografie RM (Fig. 19-4) sau TC, cu reconstrucție tridimensională.

Tratament: TETRALOGIA FALLOT

Din diverse motive, doar foarte puțini adulți cu tetralogie Fallot nu au fost deja tratați chirurgical la un moment dat. Reintervențiile chirurgicale la adult se practică cel mai frecvent pentru insuficiență pulmonară severă. Există preocupare în legătură cu funcția ventriculară pe termen lung. Aritmiile ventriculare și atriale pot necesita tratament medical sau efectuarea unui studiu electrofiziologic urmat de ablație. La pacienți selectați poate fi necesară cateterizarea în scop intervențional (de exemplu, angioplastie și montare de stent pentru o stenoză de ramură pulmonară). Rădăcina aortei are un defect tisular medial; acesta este adeseori mărit și asociat cu insuficiență aortică. În ciuda corectării chirurgicale, riscul de endocardită infecțioasă persistă.

Transpoziția completă de artere mari

Această afecțiune este numită *dextrotranspoziție* sau *D-transpoziție a arterelor mari*. Aorta pornește către anterior-dreapta din ventriculul drept și artera pulmonară către posterior-stânga din ventriculul stâng, ceea ce conduce la existența a două circulații paralele separate; pentru viabilitate este obligatorie existența unei comunicări între acestea. La majoritatea pacienților există o comunicare interatrială, la două treimi există duct arterial persistent, iar aproximativ o treime au un DSV asociat. Transpoziția este mai frecventă la sexul masculin și reprezintă aproximativ 10% din patologia cardiacă cianogenă.

Evoluția este determinată de gradul hipoxiei tisulare, de capacitatea fiecărui ventricul de a susține un travaliu ridicat în prezența oxigenării coronariene reduse, natura anomaliilor cardiovasculare asociate și de starea patului vascular pulmonar. Până în a treia decadă de viață, la aproximativ 30% dintre pacienți apar diminuarea funcției VD și insuficiență tricuspidiană progresivă, care poate conduce la insuficiență cardiacă congestivă. În absența obstrucției la nivelul tractului de eflux VS, obstrucția vasculară pulmonară se instalează până la vârsta de 1-2 ani la pacienți care au și defect septal ventricular larg sau duct arterial persistent de calibru mare.

Tratament: TRANSPOZIȚIA ARTERELOR MARI

Introducerea prin cateterizare a unui balon sau a unei lame, ori crearea chirurgicală a unei căi de comunicare mai largi între atrii la nou-născut reprezintă cea mai simplă procedură pentru a mări gradul de amestecare a sângelui venos sistemic cu sângele venos pulmonar. La pacienții cu obstrucție severă a tractului de ejecție VS și flux sangvin pulmonar diminuat poate fi indicată realizarea unei anastomoze arteriale între circulația sistemică și cea pulmonară. Repararea intracardiacă se poate realiza prin rearanjarea întoarcerilor venoase (comutare intraatrială, adică operație Mustard sau Senning) astfel încât sângele venos sistemic să fie direcționat către valva mitrală, ventriculul stâng și artera pulmonară, în timp ce sângele venos pulmonar să treacă prin valva tricuspidă, ventriculul drept și aortă. Supraviețuirea tardivă după acest tip de reparații este bună, însă la aproximativ 50% dintre pacienți apar aritmii (de exemplu, flutter atrial) sau tulburări de conducere (de exemplu, boala nodului sinusal) până la vârsta de 30 de ani, după intervenție chirurgicală de comutare intraatrială. Complicațiile severe care pot surveni sunt: disfuncția progresivă a porțiunii subaortice a ventriculului drept, insuficiență tricuspidiană, aritmii ventriculare sau stop cardiac și moarte subită cardiacă tardivă. Preferabil este ca această malformație să fie corectată în timpul vieții de sugar prin transpoziția ambelor artere coronare la artera posterioară și secționarea, contrapunerea și anastomozarea aortei și a arterelor pulmonare (operație de comutare arterială). Pentru acei pacienți cu DSV în cazul cărora este necesară ocolirea unui tract de ejecție VS sever obstruat, operația de corecție implică folosirea unui deflector intracardiac ventricular și a unei conducte prostetice extracardiace pentru a înlocui artera pulmonară (procedura Rastelli).

Ventriculul unic

Acest termen desemnează o familie de leziuni complexe în cazul cărora ambele valve atrioventriculare (sau o valvă atrioventriculară comună) se deschid într-un ventricul unic. Se asociază cu anomalii precum poziționare anormală a arterelor mari, stenoză pulmonară valvulară sau subvalvulară și stenoză subaortică.

Supraviețuirea până la vârsta adultă depinde de existența unui flux pulmonar relativ normal, de persistența normalității

rezistenței pulmonare și a unei funcții ventriculare adecvate. La pacienți atent selectați, folosind modificări ale tehnicii Fontan, se creează una sau mai multe căi de legătură între venele sistemice și arterele pulmonare.

Atrezia tricuspidiană

Această malformație este caracterizată prin atrezie a valvei tricuspide, comunicare interatrială și adeseori hipoplazie a ventriculului drept și a arterei pulmonare. Tabloul clinic este dominat de obicei de cianoză severă cauzată de amestecul obligatoriu al sângelui venos sistemic cu sângele venos pulmonar în ventriculul stâng. Pe ECG se observă în mod caracteristic dilatație de AD, deviere la stânga a axei electrice și hipertrofie VS.

Septostomia atrială și operațiile paliative efectuate cu scopul creșterii fluxului sangvin pulmonar – adeseori prin anastomoza unei artere sau a unei vene sistemice cu o arteră pulmonară – pot permite supraviețuirea până în a doua sau a treia decadă. Ulterior, folosirea tehnicii Fontan pentru a crea o comunicare atrio-pulmonară sau o conexiune cavo-pulmonară totală ar putea asigura corectarea funcțională la pacienții cu rezistență arterială pulmonară normală sau scăzută și funcție adecvată a VS.

Anomalia Ebstein

Caracterizată prin poziționare joasă a valvei tricuspide în ventriculul drept din cauza inserției anormale a foițelor valvulare tricuspidiene, valva tricuspidă Ebstein este displazică și cauzează insuficiență tricuspidiană. Orificiul tricuspidian situat anormal determină atrializarea unei porțiuni din ventriculul drept – situată între inelul atrioventricular și originea valvei – care este continuă cu cavitatea AD. Adeseori, ventriculul drept este hipoplazic. Deși manifestările clinice sunt variabile, unii pacienți se prezintă inițial la medic din cauza (1) cianozei progresive secundară șuntului dreapta-stânga, (2) a simptomelor produse de insuficiența tricuspidiană și disfuncția VD sau (3) a tahiaritmiilor atriale paroxistice asociate sau nu cu căi de conducere atrioventriculară accesorii (sindrom WPW). Ecocardiografia ED arată raportul anormal de poziție între valvele tricuspidă și mitrală, cu deplasare apicală anormal de mare a foiței valvulare tricuspidiene septale. Gradul insuficienței tricuspidiene se evaluează prin examinare Doppler. Tratamentul constă în corectarea chirurgicală a defectului prin repararea valvei native sau folosirea unei proteze valvulare.

Transpoziția corectată congenital

Cele două anomalii anatomice fundamentale ale acestei malformații sunt transpoziția aortei ascendente și a trunchiului pulmonar și inversia ventriculilor. Această configurație anatomică determină sângele venos sistemic desaturat să treacă din atriul drept prin valva mitrală în ventriculul stâng și apoi în trunchiul pulmonar, în timp ce sângele venos pulmonar oxigenat trece din atriul stâng prin valva tricuspidă în ventriculul drept și apoi ajunge în aortă. Prin urmare, circulația este corectată din punct de vedere funcțional. Prezentarea clinică, evoluția și prognosticul pacienților cu transpoziție corectată chirurgical variază în funcție de natura și severitatea anomaliilor intracardiace coexistente și de apariția disfuncției porțiunii subaortice a VD. La o treime dintre pacienți apar până la vârsta de 30 de ani disfuncție progresivă a VD și insuficiență tricuspidiană; anomaliile de tip Ebstein ale valvei atrioventriculare tricuspide stângi sunt frecvente. Pacienții mai pot prezenta defect septal ventricular sau „stenoză pulmonară" secundară obstrucției tractului de ejecție al ventriculului drept (ventriculul stâng din punct de vedere anatomic) în porțiunea subpulmonară. Incidența blocului atrioventricular complet este 2-10% per decadă. Malformația și leziunile asociate pot fi diagnosticate prin examinare comprehensivă ecocardiografică 2D și Doppler.

Malpoziții ale cordului

Anomaliile de poziție se referă la afecțiuni în care apexul cardiac este în hemitoracele drept (*dextrocardie*) ori pe linia mediană (*mezocardie*), sau în care cordul este localizat normal în hemitoracele stâng, însă există anomalii de poziție ale viscerelor (*levocardie izolată*). Cunoașterea poziției organelor abdominale și a tiparului de ramificare a bronhiilor principale este important pentru clasificarea acestor malpoziții. Când dextrocardia apare fără situs inversus, când situsul visceral este nedeterminat sau când există levocardie izolată, de obicei sunt prezente numeroase anomalii cardiace asociate, adeseori complexe. Prin contrast, dextrocardia în oglindă apare de obicei în asociere cu situs inversus complet și indivizii afectați au cordul normal din alte puncte de vedere.

AFECȚIUNI CARDIACE CONGENITALE MODIFICATE CHIRURGICAL

Datorită progreselor mari înregistrate în ultimii 50 de ani în ceea ce privește tehnicile de chirurgie cardiovasculară, numeroși indivizi au supraviețuit în urma tratamentelor corective primite în copilărie și au ajuns la vârsta adultă. Acești pacienți sunt adeseori dificil de tratat din cauza diversității consecințelor anatomice, hemodinamice și electrofiziologice ale operațiilor cardiace.

Îngrijirea corectă a unui pacient pentru BCC implică înțelegerea de către clinician a particularităților malformației înainte de intervenție, atenția meticuloasă a detaliilor procedurii chirurgicale și identificarea malformațiilor reziduale (malformații corectate doar parțial sau deloc), a sechelelor (anomalii cauzate de chirurgie) și a complicațiilor postoperatorii. Cu excepția ligaturării și a secționării unui duct arterial persistent necomplicat, aproape orice altă intervenție chirurgicală de reparare a unei malformații produce (sau lasă nerezolvate) anumite anomalii ale cordului și ale circulației, care variază de la nesemnificative până la severe. Ecocardiografia transesofagiană intraoperatorie ajută

la detectarea leziunilor, monitorizarea reparării și verificarea rezultatului obținut (permițând totodată și realizarea de reparații suplimentare). Prin urmare, chiar și când rezultatele postoperatorii sunt considerate din punct de vedere clinic bune sau excelente, monitorizarea postoperatorie continuă pe termen lung este indicată.

Operațiile cardiace în care atriile sunt implicate în mare măsură, cum ar fi închiderea unui DSA, repararea întoarcerii venoase pulmonare total sau parțial anormale sau corectarea transpoziției complete de artere mari prin comutare venoasă (operațiile Mustard sau Senning) pot fi urmate după mai mulți ani de disfuncție a nodului sinusal ori a nodului atrioventricular, sau de aritmii atriale (în special flutter atrial). Intervențiile chirurgicale intraventriculare pot, de asemenea, să aibă consecințe electrofiziologice, cum ar fi bloc atrioventricular complet care necesită montare de pacemaker pentru evitarea morții subite. În plus, după intervenția cardiacă inițială pot apărea probleme valvulare. Un exemplu este stenoza progresivă a unei valve aortice bicuspide inițial nestenozată, la un pacient la care s-a practicat reparare pentru coarctație de aortă. Valvele aortice în aceste situații pot fi și locul apariției endocarditei infecțioase. După repararea unui DSA de tip ostium primum, valva mitrală despicată poate deveni progresiv insuficientă. Insuficiența tricuspidiană ar putea fi de asemenea progresivă după operație la un pacient cu tetralogie Fallot în cazul căruia obstrucția tractului de ejecție al VD nu a fost corectată în mod adecvat la intervenția inițială. La mulți pacienți cu BCC modificată chirurgical, corectarea inadecvată a unei leziuni obstructive, o insuficiență valvulară reziduală sau un șunt rezidual vor cauza sau grăbi apariția semnelor și a simptomelor clinice de disfuncție miocardică. În ciuda unei corecții hemodinamice adecvate, numeroși pacienți cu ventricul drept subaortic dezvoltă decompensare a VD și semne de „insuficiență cardiacă stângă". La mulți pacienți, în special la cei cu cianoză existentă de mulți ani înainte de operație, afectarea preexistentă a performanței ventriculare este secundară malformației subiacente inițiale.

O ultimă categorie a problemelor postoperatorii implică folosirea de valve prostetice, materiale de acoperire sau conducte în cursul reparării chirurgicale. Complicațiile principale care pot apărea sunt endocardita infecțioasă, formarea de trombi și degenerarea prematură cu calcificare a materialelor prostetice. Există numeroși pacienți în cazul cărora sunt necesare conducte extracardiace pentru a corecta circulația din punct de vedere funcțional și adeseori pentru transportul sângelui de la plămâni până în atriul drept sau ventriculul drept. Aceste conducte pot dezvolta obstrucție intraluminală, iar în cazul valvelor prostetice poate apărea calcificare și îngroșare progresivă a acestora.

BIBLIOGRAFIE

ABOULHOSN J. AND CHILD J. S.: *Congenital Heart Disease in Adults* in V. Fuster, R. A. O'Rourke, R. A. Walsh et al (eds): Hurst's The Heart 12th ed., New York, McGraw Medical 1922-1948: 2008.

———: *Congenital Heart Disease in Adults* in R. A. O'Rourke, R. A. Walsh and V. Fuster (eds): Hurst's The Heart Manual of Cardiology 12th ed, New York, McGraw Medical 546-556: 2009.

ATTIE F. et al.: Surgical treatment for secundum atrial septal defects in patients > 40 years old. A randomized clinical trial. *J Am Coll Cardiol* 38:2035, 2001.

BASHORE T.: Adult congenital heart disease: Right venticular outflow tract lesions. *Circulation* 115:1933, 2007.

CHILD J. S.: Transthoracic and transesophageal echocardiographic imaging: Anatomic and hemodynamic assessment, in *Congenital Heart Disease in Adults*, 2d ed, J. K. Perloff, J. S. Child (eds). Philadephia, Saunders, 1998.

FEDAK P.W.M. et al.: Clinical and pathophysiological implications of a bicuspid aortic valve. *Circulation* 106:900, 2002.

LEWIN M. B.,OTTO C. M.: The bicuspid aortic valve: Adverse outcomes from infancy to old age. *Circulation* 111:832, 2005.

MARSHALL A..C., LOCK J..E.: Leaving neverland: A randomized trial for coarctation shows pediatric interventional cardiology is growing up. *Circulation* 111:3347, 2005.

PERLOFF J. K. et al.: *Congenital Heart Disease in Adults*. 3d Ed., Philadelphia, Saunders Elsevier 1-488: 2009.

SALEHIAN O. et al.: Improvements in cardiac form and function after transcatheter closure of secundum atrial septal defects. *J Am Coll Cardiol* 45:499, 2005.

WARNES C. A.: The adult with congenital heart disease: born to be bad? *J Am Coll Cardiol* 46:1, 2005.

———: Bicuspid aortic valve and coarctation: Two villains part of a diffuse problem. *Heart* 89:965, 2003.

——— et al.: ACC/AHA 2008 Guidelines for the Management of Adults with Congenital Heart Disease. *Circulation* 118:e71 2008.

WEBB G. et al.: Congenital heart disease, in: *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*, 7th ed, Zipes D. et al. (eds), Philadelphia, Elsevier Saunders, 2005.

WU J. C., CHILD J. S.: Common congenital heart disorders in adults. *Curr Probl Cardiol* 29:641, 2004.

CAPITOLUL 20

VALVULOPATIILE CARDIACE

Patrick O'Gara ■ Eugene Braunwald

Despre rolul examinării fizice în cadrul evaluării pacienților cu valvulopatii cardiace se discută şi în Capitolele 9 şi 10; despre cel al electrocardiografiei (ECG) în Cap. 11, al ecocardiografiei şi al altor tehnici imagistice neinvazive în Cap. 12 şi despre cel al cateterizării cardiace şi al angiografiei în Cap. 13.

STENOZA MITRALĂ

ETIOLOGIE ŞI PATOLOGIE

Reumatismul articular acut reprezintă principala cauză a stenozei mitrale (SM) (**Tabelul 20-1**). Alte etiologii mai rar întâlnite ale obstrucției tractului de ejecție atrial stâng sunt: stenoza congenitală a valvei mitrale, cor triatriatum, calcificările inelului mitral extinse la una dintre foițele valvulare, lupusul eritematos sistemic, artrita reumatoidă, mixomul atrial stâng şi endocardita infecțioasă cu vegetații mari. SM pură sau predominantă apare la aproximativ 40% dintre toți pacienții cu cardiopatie reumatică şi antecedente de reumatism articular acut (Cap. 26). La alți pacienți cu cardiopatie reumatică, grade mai mici de SM însoțesc insuficiența mitrală (IM) şi valvulopatia aortică. Datorită scăderii incidenței reumatismului articular acut, mai ales în regiunile cu climă temperată şi în țările dezvoltate, incidența SM a scăzut considerabil în ultimele decenii. Însă aceasta continuă să fie o problemă majoră în țările în curs de dezvoltare, mai ales în zonele cu climat tropical şi semitropical.

În SM reumatică, foițele valvulare sunt îngroşate difuz prin depunerea de țesut fibros şi/sau depozite de calciu. Comisurile mitrale fuzionează, cordajele tendinoase fuzionează şi se scurtează, iar cuspele valvulare devin rigide; la rândul lor, aceste schimbări conduc la îngustarea porțiunii apicale a valvei în formă de pâlnie („gură de peşte"). Deşi leziunile inițiale ale valvei mitrale sunt produse de reumatism, schimbările tardive sunt nespecifice şi secundare modificărilor tiparelor de flux sangvin cauzate de deformarea inițială. Calcificarea valvei mitrale stenozate imobilizează

TABELUL 20-1

CAUZELE PRINCIPALE ALE VALVULOPATIILOR CARDIACE

LEZIUNE VALVULARĂ	ETIOLOGII
Stenoză mitrală	Reumatism articular acut Congenitală Calcificare severă a inelului mitral LES, AR
Insuficiență mitrală	Acută Endocardită Ruptură de mușchi papilar (post-IM) Traumatisme Ruptură de cordaje/Foiță valvulară hipermobilă (PVM, EI) Cronică Mixomatoasă (PVM) Reumatism articular acut Endocardită (vindecată) Calcificare de inel mitral Congenitală (foiță valvulară despicată, canal AV) CMHO cu MSA Ischemică (remodelare VS) Cardiomiopatie dilatativă
Stenoză aortică	Congenitală (bicuspidă, unicuspidă) Degenerativă cu calcificare Reumatism articular acut
Insuficiență aortică	Valvulară Congenitală (bicuspidie) Endocardită Boală reumatică Mixomatoasă (prolaps) Traumatică Sifilis Spondilită anchilozantă Afectarea rădăcinii aortei Disecție de aortă Degenerescență chistică a tunicii medii Sindrom Marfan Valvă aortică bicuspidă Anevrism familial non-sindromic Aortită Hipertensiune arterială
Stenoză tricuspidiană	Reumatică Congenitală
Insuficiență tricuspidiană	Primară Reumatică Endocardită Mixomatoasă (PVT) Carcinoid Congenitală (anomalie Ebstein) Traumatică Leziune de mușchi papilar (post-IM) Secundară Dilatație a VD și a inelului tricuspidian Cauze multiple ale dilatației de VD (de exemplu, HTN pulmonară veche) Stimulare cronică la apexul VD
Stenoză pulmonară	Congenitală Carcinoid
Insuficiență pulmonară	Boală valvulară Congenitală Post-valvotomie Endocardită Dilatație a inelului valvular Hipertensiune pulmonară Dilatație idiopatică Sindrom Marfan

Notă: AV, atrioventricular; CMHO, cardiomiopatie hipertrofică obstructivă; HTN, hipertensiune; EI, endocardită infecțioasă; VS, ventricul stâng; IM, infarct miocardic; PVM, prolaps de valvă mitrală; AR, artrită reumatoidă; VD, ventricul drept; MSA, mișcare sistolică anterioară a foiței valvulare mitrale anterioare; LES, lupus eritematos sistemic; PVT, prolaps de valvă tricuspidă.

foițele valvulare și îngustează și mai mult orificiul valvular. La nivelul valvei se pot forma trombi care pot emboliza în sistemul arterial, însă în cazul pacienților cu fibrilație atrială (FA) trombii se formează mai frecvent în atriul stâng (AS) dilatat, mai ales în auriculul stâng.

FIZIOPATOLOGIE

Suprafața orificiului valvular mitral la indivizi adulți este în mod normal 4-6 cm^2. În caz de obstrucție semnificativă – cum este cazul când suprafața orificiului scade sub aproximativ 2 cm^2 – sângele poate curge din AS în ventriculul stâng (VS) numai dacă este propulsat de un gradient de presiune atrioventricular anormal de mare (vezi Fig. 13-2) – caracteristica hemodinamică reprezentativă pentru SM. Când deschiderea valvei mitrale scade < 1 cm^2 – situație numită de obicei SM „severă" – pentru menținerea debitului cardiac (DC) normal este necesară o presiune în AS de aproximativ 25 mmHg. Presiunile venoasă pulmonară și arterială pulmonară blocată crescute determină scăderea complianței pulmonare, contribuind astfel la dispneea de efort. Primele episoade de dispnee sunt precipitate de obicei de evenimente clinice care determină creșterea fluxului sangvin prin orificiul mitral, cu mărirea suplimentară a presiunii în AS (vezi mai jos).

Pentru a evalua din punct de vedere hemodinamic severitatea obstrucției, trebuie măsurate atât gradientul de presiune transvalvular, cât și fluxul transvalvular (Cap. 13). Acesta din urmă depinde nu doar de DC, ci și de frecvența cardiacă. Mărirea frecvenței cardiace scurtează proporțional mai mult diastola decât sistola și diminuează timpul disponibil pentru curgerea sângelui prin valva mitrală. Prin urmare, la orice valoare a DC, tahicardia – inclusiv cea asociată cu FA – augmentează gradientul de presiune transvalvular și mărește și mai mult presiunea în AS. Considerații similare se aplică și în cazul fiziopatologiei stenozei tricuspidiene.

CAUZELE PRINCIPALE ALE VALVULOPATIILOR CARDIACE

LEZIUNE VALVULARĂ	ETIOLOGII
Stenoză mitrală	Reumatism articular acut
	Congenitală
	Calcificare severă a inelului mitral
	LES, AR
Insuficiență mitrală	Acută
	Endocardită
	Ruptură de mușchi papilar (post-IM)
	Traumatisme
	Ruptură de cordaje/Foiță valvulară hipermobilă (PVM, EI)
	Cronică
	Mixomatoasă (PVM)
	Reumatism articular acut
	Endocardită (vindecată)
	Calcificare de inel mitral
	Congenitală (foiță valvulară despicată, canal AV)
	CMHO cu MSA
	Ischemică (remodelare VS)
	Cardiomiopatie dilatativă
Stenoză aortică	Congenitală (bicuspidă, unicuspidă)
	Degenerativă cu calcificare
	Reumatism articular acut
Insuficiență aortică	Valvulară
	Congenitală (bicuspidie)
	Endocardită
	Boală reumatică
	Mixomatoasă (prolaps)
	Traumatică
	Sifilis
	Spondilită anchilozantă
	Afectarea rădăcinii aortei
	Disecție de aortă
	Degenerescență chistică a tunicii medii
	Sindrom Marfan
	Valvă aortică bicuspidă
	Anevrism familial non-sindromic
	Aortită
	Hipertensiune arterială
Stenoză tricuspidiană	Reumatică
	Congenitală
Insuficiență tricuspidiană	Primară
	Reumatică
	Endocardită
	Mixomatoasă (PVT)
	Carcinoid
	Congenitală (anomalie Ebstein)
	Traumatică
	Leziune de mușchi papilar (post-IM)
	Secundară
	Dilatație a VD și a inelului tricuspidian
	Cauze multiple ale dilatației de VD (de exemplu, HTN pulmonară veche)
	Stimulare cronică la apexul VD
Stenoză pulmonară	Congenitală
	Carcinoid
Insuficiență pulmonară	Boală valvulară
	Congenitală
	Post-valvotomie
	Endocardită
	Dilatație a inelului valvular
	Hipertensiune pulmonară
	Dilatație idiopatică
	Sindrom Marfan

Notă: AV, atrioventricular; CMHO, cardiomiopatie hipertrofică obstructivă; HTN, hipertensiune; EI, endocardită infecțioasă; VS, ventricul stâng; IM, infarct miocardic; PVM, prolaps de valvă mitrală; AR, artrită reumatoidă; VD, ventricul drept; MSA, mișcare sistolică anterioară a foiței valvulare mitrale anterioare; LES, lupus eritematos sistemic; PVT, prolaps de valvă tricuspidă.

foițele valvulare și îngustează și mai mult orificiul valvular. La nivelul valvei se pot forma trombi care pot emboliza în sistemul arterial, însă în cazul pacienților cu fibrilație atrială (FA) trombii se formează mai frecvent în atriul stâng (AS) dilatat, mai ales în auriculul stâng.

FIZIOPATOLOGIE

Suprafața orificiului valvular mitral la indivizi adulți este în mod normal 4–6 cm^2. În caz de obstrucție semnificativă – cum este cazul când suprafața orificiului scade sub aproximativ 2 cm^2 – sângele poate curge din AS în ventriculul stâng (VS) numai dacă este propulsat de un gradient de presiune atrioventricular anormal de mare (vezi Fig. 13-2) – caracteristica hemodinamică reprezentativă pentru SM. Când deschiderea valvei mitrale scade < 1 cm^2 – situație numită de obicei SM „severă" – pentru menținerea debitului cardiac (DC) normal este necesară o presiune în AS de aproximativ 25 mmHg. Presiunile venoasă pulmonară și arterială pulmonară blocată crescute determină scăderea complianței pulmonare, contribuind astfel la dispneea de efort. Primele episoade de dispnee sunt precipitate de obicei de evenimente clinice care determină creșterea fluxului sangvin prin orificiul mitral, cu mărirea suplimentară a presiunii în AS (vezi mai jos).

Pentru a evalua din punct de vedere hemodinamic severitatea obstrucției, trebuie măsurate atât gradientul de presiune transvalvular, cât și fluxul transvalvular (Cap. 13). Acesta din urmă depinde nu doar de DC, ci și de frecvența cardiacă. Mărirea frecvenței cardiace scurtează proporțional mai mult diastola decât sistola și diminuează timpul disponibil pentru curgerea sângelui prin valva mitrală. Prin urmare, la orice valoare a DC, tahicardia – inclusiv cea asociată cu FA – augmentează gradientul de presiune transvalvular și mărește și mai mult presiunea în AS. Considerații similare se aplică și în cazul fiziopatologiei stenozei tricuspidiene.

Presiunea diastolică VS și fracția de ejecție (FE) a ventriculului stâng sunt normale în SM izolată. La pacienți cu SM și ritm sinusal, valorile ridicate ale presiunii în AS și ale presiunii capilare pulmonare blocate determină înregistrarea unor contracții atriale puternice (unde *a* proeminente) urmate de scăderea progresivă a presiunii după deschiderea valvei mitrale (panta *y*) (vezi Fig. 13-2). În SM severă și în orice situație cu rezistența vasculară pulmonară crescută semnificativ, presiunea arterială pulmonară (PAP) este ridicată în repaus și crește suplimentar în cursul efortului, determinând adeseori mărirea secundară a presiunii telediastolice ventriculare drepte (VD) și a volumului telediastolic VD.

Debitul cardiac

La pacienți cu SM moderată (suprafață de 1,0-1,5 cm^2 a orificiului valvular mitral), DC este normal sau aproape normal în repaus, însă crește prea puțin în cursul efortului. La pacienți cu SM severă (suprafață < 1,0 cm^2 a orificiului valvular) – mai ales la cei cu rezistență vasculară pulmonară puternic crescută – DC este subnormal în repaus și nu crește (sau chiar scade) în timpul efortului.

Hipertensiunea pulmonară

Caracteristicile clinice și hemodinamice ale SM sunt influențate puternic de nivelul PAP. Hipertensiunea pulmonară este cauzată de: (1) transmiterea retrogradă pasivă a presiunii crescute din AS; (2) constricția arteriolelor pulmonare, care se presupune că este declanșată de hipertensiunea din AS și venele pulmonare (hipertensiune pulmonară reactivă); (3) edemul interstițial al pereților vaselor pulmonare de calibru redus; și (4) modificări obliterative organice ale patului vascular pulmonar. Hipertensiunea pulmonară severă cauzează dilatație a VD, insuficiență tricuspidiană (IT) și insuficiență pulmonară (IP) secundare, precum și insuficiență cardiacă dreaptă.

SIMPTOME

În regiunile cu climă temperată, perioada de latență între episodul inițial de cardită reumatică (în situațiile tot mai rare în care acesta poate fi identificat) și apariția simptomelor de SM este de aproximativ două decade; majoritatea pacienților încep să prezinte dificultăți în a patra decadă de viață. Studii derulate înainte de apariția procedurilor de valvotomie mitrală au arătat că, după apariția simptomelor severe la un pacient cu SM, boala progresează continuu și se ajunge la deces după 2-5 ani.

La pacienții în cazul cărora orificiul mitral este suficient de mare pentru a permite un flux sangvin normal cu creșteri doar ușoare ale presiunii AS, mărirea semnificativă a presiunii – cu apariția dispneei și a tusei – poate fi precipitată de variații bruște ale frecvenței cardiace, ale volemiei sau ale DC (de exemplu, efort fizic intens, stări de excitare, febră, anemie severă, FA paroxistică și alte tahicardii, act sexual, sarcină sau tireotoxicoză). Pe măsură ce SM progresează, dispneea apare la intensități tot mai mici ale stresului, apare limitarea activităților cotidiene și se instalează ortopnee și dispnee paroxistică nocturnă. Instalarea FA permanente marchează un punct de cotitură în evoluția pacientului și în general se asociază cu accelerarea vitezei de progresie a simptomelor.

Hemoptizia este consecința ruperii conexiunilor venoase dintre circulația pulmonară și cea bronșică, secundară hipertensiunii venoase pulmonare. Apare mai frecvent la pacienți cu presiune crescută în AS și fără rezistență mult ridicată la nivelul vaselor pulmonare, iar aproape niciodată nu este fatală. În fazele tardive ale evoluției SM, *emboliile pulmonare recurente* – uneori cu infarct – reprezintă o cauză importantă de morbiditate și mortalitate. *Infecțiile pulmonare* (de exemplu, bronșită, bronhopneumonie, pneumonie lobară) complică adeseori SM netratată, mai ales în cursul iernii. *Endocardita infecțioasă* (Cap. 25) este rară în SM izolată.

Modificări pulmonare

În afara modificărilor menționate anterior ale patului vascular pulmonar, în SM apare frecvent îngroșare fibroasă a pereților alveolelor și ai capilarelor pulmonare. Scad capacitatea vitală, capacitatea pulmonară totală, capacitatea respiratorie maximă și aportul de oxigen per unitate ventilatorie. În cursul efortului complianța pulmonară scade și mai mult din cauza creșterii presiunii capilare pulmonare.

Trombii și embolii

La pacienți cu SM se pot forma *trombi* în atriul stâng, în special în auriculul stâng dilatat. Embolizarea sistemică (a cărei incidență este 10-20%) se produce mai frecvent la persoane cu FA, vârstnice sau cu DC redus. Însă embolizarea sistemică poate fi forma de prezentare inițială la pacienți cu SM ușoară și altfel asimptomatici.

TABLOU CLINIC

(Vezi și Capitolele 10 și 9)

Inspecție și palpare

Pacienții cu SM pot avea congestie la nivel malar, ceea ce determină așa-numitul facies mitral. În cazul persoanelor cu ritm sinusal și hipertensiune pulmonară severă sau stenoză tricuspidiană (ST) asociată, pe jugulogramă se observă unde *a* proeminente, cauzate de sistolele atriale puternice. Presiunea arterială sistemică este de obicei normală sau ușor scăzută. Decelarea unui impact VD de-a lungul marginii stângi a sternului indică dilatația VD. La pacienții în decubit dorso-lateral poate fi decelat un tril diastolic la nivelul apexului cardiac.

Auscultație

Primul zgomot cardiac (S_1) este de obicei accentuat și ușor întârziat. Componenta pulmonară a celui de-al doilea

 zgomot cardiac (P_2) este, de asemenea, accentuată adeseori, iar cele două componente ale acestui zgomot (S_2) sunt strâns dedublate. Clacmentul de deschidere (CD) al valvei mitrale se auscultă cel mai bine în cursul expirației, la apex sau imediat medial de acesta. Zgomotul urmează în general după 0,05-0,12 secunde sunetul de închidere a valvei aortice (A_2). Intervalul dintre A_2 și CD variază invers proporțional cu severitatea SM. CD este urmat de o uruitură diastolică (având tonalitate scăzută); aceasta se percepe cel mai bine la apex, cu pacientul în decubit dorso-lateral stâng (vezi Fig. 9-4B). Este accentuată de efort ușor (de exemplu, câteva ridicări de trunchi) depus imediat înainte de auscultare. În general, la pacienții cu CD păstrat, durata acestui suflu se corelează cu severitatea stenozei. În ritm sinusal, suflul adeseori reapare sau devine mai puternic în cursul sistolei atriale (accentuare presistolică). Suflurile sistolice de grad I-II/VI se auscultă la apex sau de-a lungul marginii stângi a sternului la pacienții cu SM pură și nu semnifică în mod necesar prezența insuficienței mitrale. La pacienții cu SM și insuficiență VD pot apărea hepatomegalie, edem al gleznelor, ascită și revărsat pleural (mai ales de partea dreaptă).

Leziuni asociate

În caz de hipertensiune pulmonară severă, de-a lungul marginii stângi a sternului se decelează un suflu pansistolic produs de IT funcțională. Acest suflu are intensitate mai mare în cursul inspirației și se diminuează în timpul expirației forțate (semnul Carvallo). Când DC scade puternic din cauza SM, modificările auscultatorii tipice – inclusiv uruitura diastolică – sunt uneori nedetectabile (SM silențioasă), însă acestea reapar când se ajunge din nou la starea de compensare. *Suflul Graham Steell* de IP – un suflu diastolic aspirat decrescendo cu tonalitate înaltă, având intensitate maximă de-a lungul marginii stângi a sternului – este cauzat de dilatarea inelului valvular pulmonar și apare la pacienții cu boală valvulară mitrală și hipertensiune pulmonară severă. Acest suflu este greu de diferențiat de suflul mai frecvent întâlnit de insuficiență aortică (IA), cu toate că intensitatea lui crește în inspirație și este însoțit de o componentă P_2 puternică.

INVESTIGAȚII PARACLINICE

Electrocardiogramă

La pacienții cu SM și ritm sinusal, aspectul undei P sugerează de obicei dilatație de AS (vezi Fig. 11-8). Când hipertensiunea pulmonară severă sau SP complică SM, cu apariția dilatației atriale drepte (AD), unda P apare înaltă și ascuțită în DII și pozitivă în V_1. Complexul QRS este de obicei normal. Însă, în caz de hipertensiune pulmonară severă se constată frecvent deviere la dreapta a axei electrice și hipertrofie VD.

Ecocardiogramă

(Vezi și Cap. 12) Ecocardiografia bidimensională transtoracică (ETE) cu evaluare Doppler color a fluxului oferă informații esențiale precum estimarea gradienților transvalvulari maxim și mediu, evaluarea dimensiunilor orificiului mitral, prezența și severitatea insuficienței mitrale asociate, măsura în care sunt restricționate mișcările foițelor valvulare și grosimea acestora, gradul de distorsiune a aparatului subvalvular și dacă particularitățile anatomice permit o intervenție percutanată de valvotomie mitrală cu balon [(PMBV; *percutaneous mitral balloon valvotomy*); vezi mai jos]. În plus, ETE permite evaluarea volumului pentru fiecare cameră a cordului, estimarea funcției VS, estimarea presiunii în artera pulmonară (PAP) și decelarea prezenței și a severității leziunilor valvulare asociate. Ecocardiografia transesofagiană (ETE) oferă imagini de calitate superioară și ar trebui folosită când ETT este inadecvată pentru stabilirea tratamentului. ETE este indicată în special pentru a exclude prezența de trombi în atriul stâng înainte de PMBV.

Radiografie toracică

Primele modificări observate sunt îndreptarea porțiunii superioare stângi a siluetei cardiace, proeminența arterelor pulmonare principale, dilatația venelor pulmonare din lobii superiori și deplasarea posterioară a esofagului de către AS dilatat. Liniile Kerley B sunt structuri liniare subțiri, dense, opace, orizontale, bine vizibile în porțiunile centrală și inferioară ale plămânilor, cauzate de distensia septurilor interlobulare și a vaselor limfatice din cauza edemului ce apare când presiunea medie AS depășește aproximativ 20 mmHg.

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

La fel ca SM, insuficiența mitrală semnificativă poate fi asociată cu apariția unui suflu diastolic cu intensitate maximă la apex, cauzat de fluxul sangvin crescut, însă acest suflu diastolic debutează ușor mai târziu decât la pacienții cu SM și adeseori există semne clare de dilatație a VS. Prezența unui suflu pansistolic apical de grad cel puțin III/VI, precum și a S_3, sugerează insuficiența mitrală asociată semnificativă. În mod similar, suflul mezodiastolic apical asociat cu IA severă (*suflul Austin Flint*) poate fi confundat cu suflul de SM, de care însă se diferențiază prin faptul că intensitatea lui nu crește în presistolă. ST, care apare rareori în absența SM, poate masca multe dintre caracteristicile clinice ale SM sau poate fi silențioasă din punct de vedere clinic.

Defectul septal atrial [(DSA); Cap. 19] poate fi confundat cu SM; în ambele afecțiuni există adeseori semne clinice, ECG și radiografice de dilatație a VD și accentuare a vascularizației pulmonare. Însă absența dilatației AS și a liniilor Kerley B, precum și identificarea dedublării fixe a S_2, sunt semne care favorizează diagnosticul de DSA în raport cu cel de SM.

Mixomul atrial stâng (Cap. 23) poate împiedica t[illegible]cerea sângelui din AS în VS, cauzând dispnee, suflu dia[illegible]lic

și modificări hemodinamice similare cu cele din SM. Însă pacienții cu mixom AS au adeseori semne sugestive de boală sistemică precum scădere ponderală, febră, anemie, embolii sistemice și concentrații serice crescute ale IgG și interleukinei-6 (IL-6). Semnele auscultatorii se modifică puternic în funcție de poziția corpului. Diagnosticul poate fi stabilit prin ETT, care identifică o formațiune tumorală caracteristică în AS.

CATETERIZAREA CARDIACĂ

Cateterizarea inimii stângi și a inimii drepte este utilă când există o discrepanță între constatările clinice și cele obținute prin ETT, care nu poate fi soluționată cu ajutorul ETE sau a rezonanței magnetice cardiace (CMR). Experiența tot mai mare cu RMN-ul cardiac în ceea ce privește evaluarea pacienților cu valvulopatii cardiace a scăzut necesitatea cateterizării invazive. Cateterizarea este utilă pentru evaluarea leziunilor asociate precum stenoză aortică (SA) și IA. Cateterizarea și arteriografia coronariană nu sunt necesare de obicei pentru stabilirea deciziei operatorii la pacienți tineri cu semne tipice de obstrucție severă decelate prin examinare clinică și ETT. La bărbații cu vârsta > 45 de ani, femei > 55 de ani și pacienți mai tineri cu factori de risc coronarian, mai ales la cei cu rezultat pozitiv pentru ischemie cardiacă la testul de efort neinvaziv, angiografia coronariană este indicată preoperator pentru a identifica indivizii cu obstrucție coronariană critică la care ar trebui efectuat bypass în cursul intervenției. Angiografia prin tomografie computerizată (CTA) (Cap. 12) se folosește în prezent în anumite centre pentru screeningul preoperator în vederea depistării bolii coronariene (BC) la pacienți cu valvulopatii cardiace. Cateterizarea și ventriculografia stângă sunt indicate și la majoritatea pacienților tratați prin PMBV sau intervenții chirurgicale la nivelul valvei mitrale și care au dezvoltat din nou simptome severe, însă numai dacă există incertitudini după evaluare prin ETT și ETE.

℞ Tratament: STENOZA MITRALĂ

(**Fig. 20-1**) Tratamentul profilactic cu penicilină pentru prevenirea infecțiilor cu streptococi β-hemolitici de Grup A (Cap. 26) – care urmărește prevenirea reumatismului articular acut – este important pentru pacienții la risc cu SM (**Tabelul 20-2**). Recomandările în ceea ce privește profilaxia endocarditei infecțioase au fost modificate recent. La pacienții simptomatici se obțin oarecare ameliorări ale stării clinice prin restricția aportului de sodiu și administrarea orală a unor diuretice la doze de întreținere. Glicozidele digitalice nu aduc beneficii de obicei la pacienți cu SM și ritm sinusal, dar sunt utile pentru scăderea frecvenței ventriculare la persoanele cu FA. În această privință sunt utile inclusiv beta-blocantele și blocantele non-dihidropiridinice ale canalelor de calciu (de exemplu, verapamil sau diltiazem).

La pacienții cu SM și FA sau antecedente de evenimente tromboembolice se recomandă administrare indefinită de warfarină urmărind o valoare de 2-3 a raportului normalizat internațional (INR). Este mai controversată folosirea de rutină a warfarinei la pacienți cu ritm sinusal și dilatație a AS (dimensiune maximă > 5,5 cm), cu sau fără imagine spontană de contrast decelabilă ecografic.

Dacă FA a debutat relativ recent la un pacient a cărui SM nu este suficient de severă pentru a justifica PMBV sau comisurotomie chirurgicală, este indicată reconvertirea la ritm sinusal prin metode farmacologice sau electrice. De obicei cardioversia ar trebui încercată după ce pacientul a fost tratat cel puțin 3 săptămâni consecutive cu anticoagulant și a avut INR-ul în intervalul terapeutic. Când cardioversia este indicată mai urgent, înainte de procedură se recomandă administrare intravenoasă de heparină și efectuarea unei ETE pentru a exclude prezența unui tromb în atriul stâng. Conversia la ritm sinusal este rareori reușită sau persistentă la pacienții cu SM severă, în special la cei în cazul cărora AS este mult dilatat sau la care FA a fost prezentă de mai mult de un an.

VALVOTOMIA MITRALĂ Cu excepția situațiilor în care există contraindicații, valvotomia mitrală este indicată la pacienții simptomatici [insuficiență cardiacă Clasa II-IV New York Heart Association (NYHA)] cu SM izolată la care suprafața efectivă a orificiului valvular (aria valvulară) este < 1 cm²/m² suprafață corporală, sau < 1,5 cm² la adulții cu greutate și înălțime normale. Valvotomia mitrală poate fi realizată folosind două tehnici: PMBV și valvotomia chirurgicală. În cazul PMBV (**Figurile 20-2** și **20-3**), un cateter este introdus în AS prin puncție transseptală și în orificiul valvular se introduce și se umflă un balon. În mod ideal, pacienții au foițe valvulare relativ flexibile, cu calcificări minime sau absente la nivelul comisurilor. În plus, structurile subvalvulare nu ar trebui să fie afectate semnificativ de fibroză sau îngroșate, iar în atriul stâng nu ar trebui să existe trombi. Rezultatele pe termen scurt și pe termen lung ale acestei proceduri, când se folosește la pacienți potriviți, sunt similare cu cele ale valvotomiei chirurgicale, însă cu morbiditate mai mică și mortalitate periprocedurală mai scăzută. Supraviețuirea fără evenimente la pacienți tineri (< 45 ani) cu valve pliabile este excelentă, ajungând la 80-90% la 3-7 ani. Prin urmare, la astfel de pacienți PMBV a devenit procedura de elecție când poate fi efectuată de un chirurg cu experiență la un centru specializat.

Ecocardiografia transtoracică ajută la identificarea pacienților candidați pentru procedura percutanată, iar ETE se efectuează de rutină pentru a exclude prezența unui tromb în atriul stâng. A fost dezvoltat un „scor ecografic" în scopul facilitării deciziei terapeutice. Scorul ține cont de gradul de îngroșare, calcificare și mobilitate al foițelor valvulare, precum și de extensia îngroșării subvalvulare. Un scor mai mic indică o probabilitate mai înaltă de succes al PMBV.

La pacienții în cazul cărora PMBV nu este posibilă sau nu are succes, precum și la numeroși pacienți cu restenoză, este necesară realizarea unei valvotomii „deschise", folosind

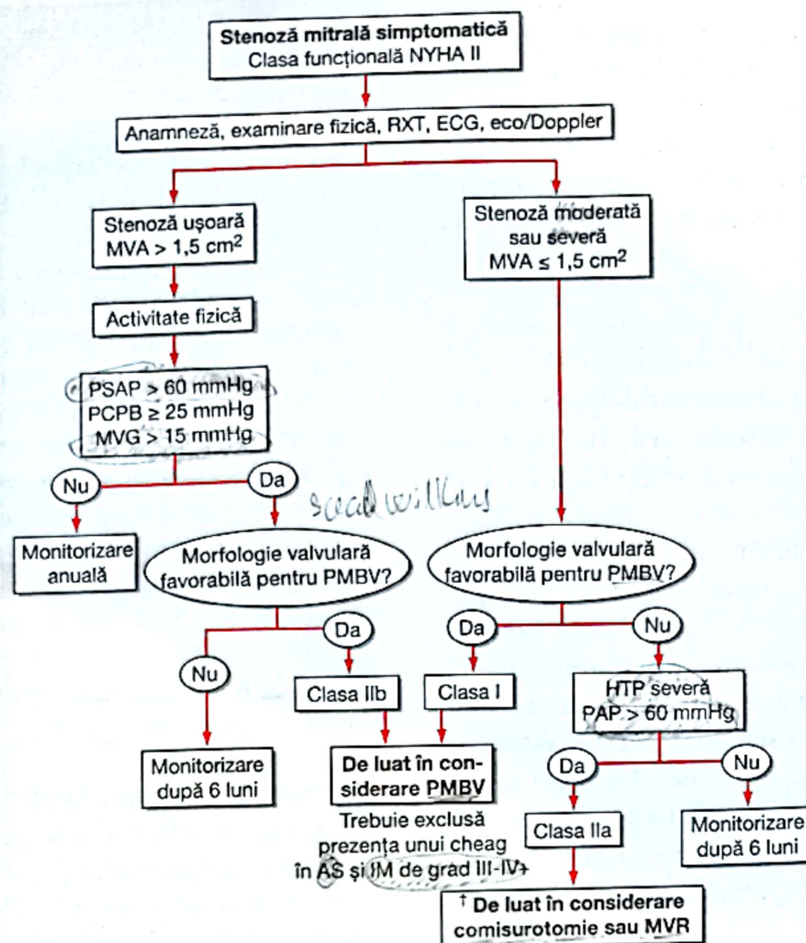


FIGURA 20-1

Strategie terapeutică pentru pacienții cu stenoză mitrală (SM) și simptome ușoare. †Există controverse cu privire la procedura care ar trebui folosită – valvotomie mitrală cu balon percutanată (PMBV) sau înlocuirea valvei mitrale (MVR) – la pacienți cu SM severă (MVA < 1.0 cm²) și hipertensiune pulmonară (HTP) severă (PASP > 60 mmHg) în scopul prevenirii insuficienței ventriculare drepte. RXT, radiografie toracică; ECG, electrocardiogramă; eco, ecocardiografie; AS, atriul stâng; MVA, aria valvei mitrale; MVG, gradientul de presiune mediu transvalvular mitral; NYHA, New York Heart Association; PSAP, presiune sistolică în artera pulmonară; PCPB, presiune capilară pulmonară blocată; 2D, bidimensională. *(După Bonow et al.)*

TABELUL 20-2

TRATAMENTUL FARMACOLOGIC AL VALVULOPATIILOR CARDIACE

LEZIUNE	CONTROLUL SIMPTOMATOLOGIEI	ISTORIE NATURALĂ
Stenoză mitrală	Beta-blocante, blocante non-dihidropiridinice ale canalelor de calciu sau digoxină pentru controlul frecvenței cardiace în caz de FA; cardioversie la pacienți cu FA nou debutată și IC; diuretice pentru IC	Warfarină la pacienți cu FA și pentru prevenirea evenimentelor tromboembolice; PCN pentru profilaxia reumatismului articular acut
Insuficiență mitrală	Diuretice pentru IC Vasodilatatoare pentru IM acută	Warfarină la pacienți cu FA și pentru prevenirea evenimentelor tromboembolice Vasodilatatoare pentru HTA
Stenoză aortică	Diuretice pentru IC	Nu sunt tratamente validate
Insuficiență aortică	Diuretice și vasodilatatoare pentru IC	Vasodilatatoare pentru HTA

Notă: Antibioterapia profilactică este recomandată conform ghidurilor actuale ale American Heart Association. La pacienții cu aceste tipuri de valvulopatii cardiace, profilaxia este indicată dacă există antecedente de endocardită. IC reprezintă o indicație pentru tratament chirurgical sau percutanat, iar recomandările prezentate aici se referă la tratamentul pe termen scurt, înainte de corectarea definitivă a leziunilor valvulare. În cazul pacienților cu comorbidități asociate care contraindică intervenția chirurgicală, terapiile farmacologice prezentate pot fi continuate conform ghidurilor disponibile pentru tratamentul IC. Vezi textul.

FA, fibrilație atrială; IC, insuficiență cardiacă; HTA, hipertensiune sistemică; PCN, penicilină; RAA, reumatism articular acut

Sursă:Adaptat după N. A. Boon, P. Bloomfield: The medical management of valvular heart disease. Heart 87:395, 2002.

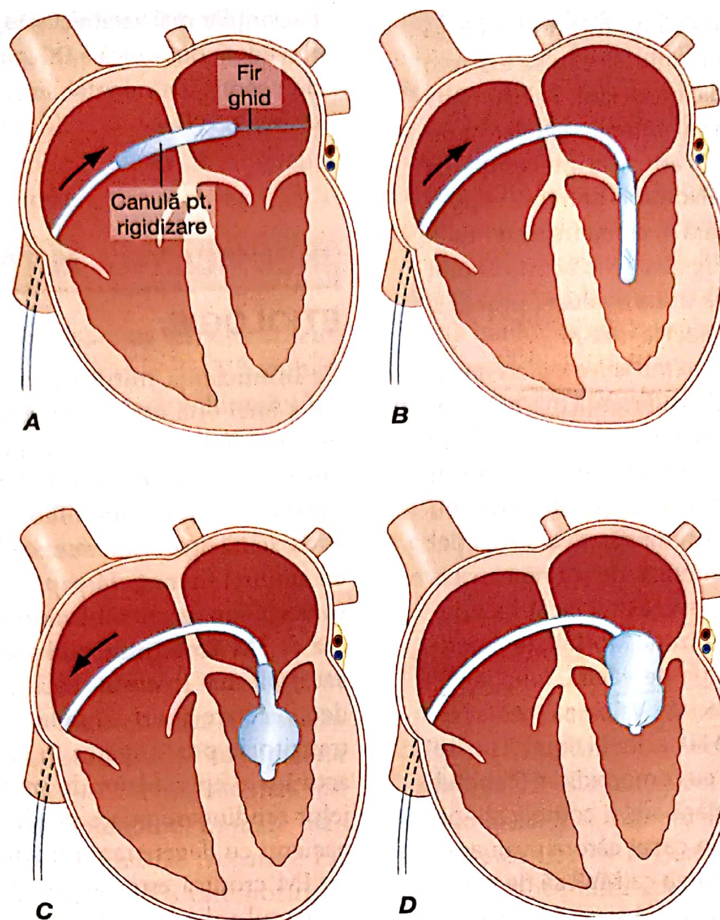


FIGURA 20-2

Tehnica Inoue pentru valvotomie mitrală cu balon. ***A.*** După puncţionarea septului, cateterul împreună cu balonul dezumflat se avansează prin septul interatrial, apoi prin valva mitrală şi se poziţionează în ventriculul stâng. ***B.*** Balonul este umflat progresiv în orificiul mitral.

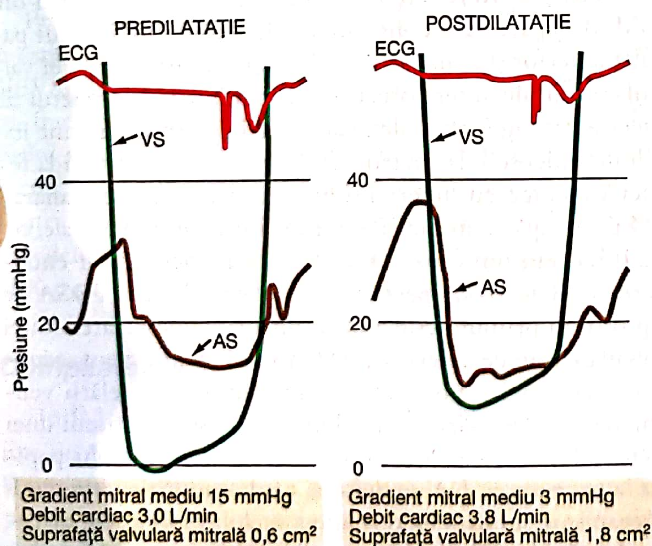


FIGURA 20-3

Înregistrare simultană a presiunilor în atriul stâng (AS) şi ventriculul stâng (VS), înainte şi după valvuloplastie mitrală percutanată cu balon (PMBV) la un pacient cu stenoză mitrală severă. *(Pin amabilitatea Raymond G. McKay, MD; cu permisiune.)*

bypass cardiopulmonar. În afara deschiderii comisurilor valvulare, este important să se înlăture orice fuziune subvalvulară a muşchilor papilari şi a cordajelor tendinoase şi să se îndepărteze depozitele mari de calciu (ameliorând astfel funcţionarea valvulară), precum şi trombii atriali. Mortalitatea perioperatorie este aproximativ 2%.

Succesul unei valvotomii se defineşte ca reducerea cu 50% a gradientului valvular mitral mediu şi dublarea suprafeţei orificiului valvular mitral. Când este eficace, valvotomia – indiferent dacă a fost efectuată cu balon sau chirurgical – determină de obicei ameliorare simptomatică şi hemodinamică şi prelungeşte supravieţuirea. Însă nu există dovezi conform cărora procedura ameliorează prognosticul pacienţilor cu afectare funcţională minimă sau absentă. Prin urmare, cu excepţia situaţiilor în care s-au produs embolii sistemice recurente sau a apărut hipertensiune pulmonară severă (presiuni sistolice > 55 mmHg în AP în repaus sau > 60 mmHg în timpul efortului), valvotomia nu este recomandată pentru pacienţii complet asimptomatici şi/sau care au stenoză uşoară (suprafaţă valvulară mitrală > 1,5 cm²). Când după valvotomie ameliorarea simptomatică este minimă,

este foarte probabil ca procedura să nu fi fost eficace, să fi determinat apariția insuficienței mitrale sau să existe o afecțiune valvulară sau miocardică asociată. Aproximativ jumătate din pacienții tratați prin valvotomie mitrală chirurgicală trebuie reoperați în primii 10 ani de la intervenție. La femeile însărcinate care au SM, valvotomia ar trebui realizată dacă apare congestie pulmonară în ciuda tratamentului farmacologic intensiv. Strategia de elecție în acest context este PMBV; aceasta se efectuează după evaluare prin ETE, cu expunere minimă (sau chiar deloc) la raze X.

Înlocuirea valvei mitrale (MVR; *mitral valve replacement*) este necesară la pacienții cu SM și insuficiență mitrală semnificativă asociată, cu distorsiuni valvulare severe rezultate în urma unor manipulări anterioare prin cateterizare sau intervenție chirurgicală, sau în cazul cărora chirurgul nu consideră posibilă îmbunătățirea semnificativă a funcției valvulare. În prezent, MVR se realizează de rutină conservând inserțiile cordajelor tendinoase, astfel încât recuperarea funcțională a VS să fie optimizată. Mortalitatea perioperatorie a MVR variază în funcție de vârstă, funcția VS, prezența BC și comorbiditățile asociate. Valoarea medie generală este 5%, însă este mai mică la pacienții tineri și poate fi chiar dublă la pacienții vârstnici cu comorbidități (**Tabelul 20-3**). Deoarece înlocuirea valvulară are și complicații pe termen lung (p. 1480), pacienții în cazul cărora evaluarea preoperatorie sugerează posibilitatea ca MVR să fie necesară ar trebui operați numai dacă au SM severă (de exemplu, orificiu valvular cu suprafață ≤ 1 cm_2) și au insuficiență cardiacă Clasa III NYHA (adică sunt simptomatici în cursul activităților obișnuite, în ciuda terapiei farmacologice optime). Supraviețuirea generală la 10 ani – pentru pacienții care trăiesc după intervenția chirurgicală – este aproximativ 70%. Prognosticul pe termen lung este mai rezervat în cazul pacienților mai vârstnici și la cei cu disfuncție semnificativă și scădere puternică a DC înainte de intervenție. Alți factori de prognostic negativ sunt hipertensiunea pulmonară și disfuncția VD.

TABELUL 20-3

MORTALITATEA DUPĂ INTERVENȚII CHIRURGICALE LA NIVEL VALVULAR[a]

OPERAȚIE	NUMĂR	MORTALITATE OPERATORIE (%)
AVR (izolată)	12.501	2,8
MVR (izolată)	3788	5,3
AVR + CAB	12.748	5,2
MVR + CAB	2683	10,3
AVR + MVR	1018	8,8
MVP	3982	1.0
MVP + CAB	4293	7.0
Chirurgie TV	4358	9,6
Chirurgie PV	432	5,2

[a]Datele sunt din anul calendaristic 2004, în care 594 de centre au raportat un total de 232 050 de proceduri. Datele sunt disponibile la Society of Thoracic Surgeons la adresa *http://www.sts.org/sections/stsnationaldatabase/publications/executive/article.html*.

Notă: AVR, înlocuire a valvei aortice; CAB, bypass arterial coronarian; MVR, înlocuire a valvei mitrale; MVP, reparare a valvei mitrale; chirurgie TV, reparare sau înlocuire a valvei tricuspide; chirurgie PV, reparare sau înlocuire a valvei pulmonare.

INSUFICIENȚA MITRALĂ

ETIOLOGIE

Insuficiența mitrală poate fi consecința unei anomalii sau a unei boli care afectează oricare dintre cele cinci componente funcționale ale aparatului valvular mitral (foițe valvulare, inel valvular, cordaje tendinoase, mușchi papilari și miocardul subiacent) (Tabelul 20-1). Insuficiența mitrală (IM) acută apare în contextul unui infarct miocardic (IM) cu ruptură de mușchi papilari (Cap. 35), după traumatisme toracice sau în cursul evoluției endocarditei infecțioase. În caz de IM acută, mușchiul papilar posteromedial este implicat mult mai frecvent decât mușchiul papilar anterolateral, deoarece are aport sangvin dintr-o singură sursă. IM acută tranzitorie poate apărea în cursul perioadelor de ischemie activă și al episoadelor de angină pectorală. Ruperea cordajelor tendinoase poate produce „IM acută sau cronică" la pacienți cu degenerare mixomatoasă a aparatului valvular.

IM cronică este cauzată de reumatismul articular acut, prolapsul valvular mitral (PVM), calcificările extensive ale inelului mitral, defectele valvulare congenitale, cardiomiopatia hipertrofică obstructivă (CMHO) și cardiomiopatia dilatativă (Cap. 21). Afectarea reumatică a cordului este cauza IM cronică la doar aproximativ o treime dintre pacienți și se întâlnește mai frecvent la bărbați. Procesul reumatic produce rigiditate, deformări și retracție a foițelor valvulare mitrale, precum și fuziune a comisurilor și scurtare, contracție și fuziune a cordajelor tendinoase. IM asociată cu PVM și CMHO are de obicei caracter dinamic. IM din CMHO apare ca o consecință a deplasării mușchiului papilar anterior și a mișcării sistolice spre anterior a foiței valvulare mitrale anterioare, care pătrunde astfel în tractul de ejecție VS îngustat. Calcificările inelului valvular sunt întâlnite îndeosebi la pacienți cu boli renale avansate și la femei vârstnice cu hipertensiune arterială și diabet zaharat. IM poate apărea în cadrul unor malformații congenitale, cel mai frecvent din cauza unor defecte ale pernuțelor endocardice (defecte ale pernuțelor atrioventriculare). DSA de tip ostium primum este asociat uneori cu despicarea foiței valvulare mitrale anterioare. IM cronică este frecvent secundară ischemiei și poate apărea din cauza remodelării ventriculare, a deplasării mușchilor papilari și a tracțiunii unei foițe valvulare, sau din cauza fibrozei unui mușchi papilar la pacienți cu IM vindecat și cardiomiopatie ischemică. Mecanisme similare de dilatație a inelului valvular și de remodelare ventriculară contribuie la IM care apare în mod universal la pacienții cu forme non-ischemice de cardiomiopatie dilatativă când diametrul telediastolic al ventriculului stâng atinge 6,0 cm.

Indiferent de etiologie, IM cronică severă are în gen... al caracter progresiv, deoarece dilatația AS tensionează ... a

este foarte probabil ca procedura să nu fi fost eficace, să fi determinat apariția insuficienței mitrale sau să existe o afecțiune valvulară sau miocardică asociată. Aproximativ jumătate din pacienții tratați prin valvotomie mitrală chirurgicală trebuie reoperați în primii 10 ani de la intervenție. La femeile însărcinate care au SM, valvotomia ar trebui realizată dacă apare congestie pulmonară în ciuda tratamentului farmacologic intensiv. Strategia de elecție în acest context este PMBV; aceasta se efectuează după evaluare prin ETE, cu expunere minimă (sau chiar deloc) la raze X.

Înlocuirea valvei mitrale (MVR; *mitral valve replacement*) este necesară la pacienții cu SM și insuficiență mitrală semnificativă asociată, cu distorsiuni valvulare severe rezultate în urma unor manipulări anterioare prin cateterizare sau intervenție chirurgicală, sau în cazul cărora chirurgul nu consideră posibilă îmbunătățirea semnificativă a funcției valvulare. În prezent, MVR se realizează de rutină conservând inserțiile cordajelor tendinoase, astfel încât recuperarea funcțională a VS să fie optimizată. Mortalitatea perioperatorie a MVR variază în funcție de vârstă, funcția VS, prezența BC și comorbiditățile asociate. Valoarea medie generală este 5%, însă este mai mică la pacienții tineri și poate fi chiar dublă la pacienții vârstnici cu comorbidități (**Tabelul 20-3**). Deoarece înlocuirea valvulară are și complicații pe termen lung (p. 1480), pacienții în cazul cărora evaluarea preoperatorie sugerează posibilitatea ca MVR să fie necesară ar trebui operați numai dacă au SM severă (de exemplu, orificiu valvular cu suprafață ≤ 1 cm_2) și au insuficiență cardiacă Clasa III NYHA (adică sunt simptomatici în cursul activităților obișnuite, în ciuda terapiei farmacologice optime). Supraviețuirea generală la 10 ani – pentru pacienții care trăiesc după intervenția chirurgicală – este aproximativ 70%. Prognosticul pe termen lung este mai rezervat în cazul pacienților mai vârstnici și la cei cu disfuncție semnificativă și scădere puternică a DC înainte de intervenție. Alți factori de prognostic negativ sunt hipertensiunea pulmonară și disfuncția VD.

TABELUL 20-3

MORTALITATEA DUPĂ INTERVENȚII CHIRURGICALE LA NIVEL VALVULAR[a]

OPERAȚIE	NUMĂR	MORTALITATE OPERATORIE (%)
AVR (izolată)	12.501	2,8
MVR (izolată)	3788	5,3
AVR + CAB	12.748	5,2
MVR + CAB	2683	10,3
AVR + MVR	1018	8,8
MVP	3982	1.0
MVP + CAB	4293	7.0
Chirurgie TV	4358	9,6
Chirurgie PV	432	5,2

[a]Datele sunt din anul calendaristic 2004, în care 594 de centre au raportat un total de 232 050 de proceduri. Datele sunt disponibile la Society of Thoracic Surgeons la adresa *http://www.sts.org/sections/stsnationaldatabase/publications/executive/article.html*.

Notă: AVR, înlocuire a valvei aortice; CAB, bypass arterial coronarian; MVR, înlocuire a valvei mitrale; MVP, reparare a valvei mitrale; chirurgie TV, reparare sau înlocuire a valvei tricuspide; chirurgie PV, reparare sau înlocuire a valvei pulmonare.

INSUFICIENȚA MITRALĂ

ETIOLOGIE

Insuficiența mitrală poate fi consecința unei anomalii sau a unei boli care afectează oricare dintre cele cinci componente funcționale ale aparatului valvular mitral (foițe valvulare, inel valvular, cordaje tendinoase, mușchi papilari și miocardul subiacent) (Tabelul 20-1). Insuficiența mitrală (IM) acută apare în contextul unui infarct miocardic (IM) cu ruptură de mușchi papilari (Cap. 35), după traumatisme toracice sau în cursul evoluției endocarditei infecțioase. În caz de IM acută, mușchiul papilar posteromedial este implicat mult mai frecvent decât mușchiul papilar anterolateral, deoarece are aport sangvin dintr-o singură sursă. IM acută tranzitorie poate apărea în cursul perioadelor de ischemie activă și al episoadelor de angină pectorală. Ruperea cordajelor tendinoase poate produce „IM acută sau cronică" la pacienți cu degenerare mixomatoasă a aparatului valvular.

IM cronică este cauzată de reumatismul articular acut, prolapsul valvular mitral (PVM), calcificările extensive ale inelului mitral, defectele valvulare congenitale, cardiomiopatia hipertrofică obstructivă (CMHO) și cardiomiopatia dilatativă (Cap. 21). Afectarea reumatică a cordului este cauza IM cronică la doar aproximativ o treime dintre pacienți și se întâlnește mai frecvent la bărbați. Procesul reumatic produce rigiditate, deformări și retracție a foițelor valvulare mitrale, precum și fuziune a comisurilor și scurtare, contracție și fuziune a cordajelor tendinoase. IM asociată cu PVM și CMHO are de obicei caracter dinamic. IM din CMHO apare ca o consecință a deplasării mușchiului papilar anterior și a mișcării sistolice spre anterior a foiței valvulare mitrale anterioare, care pătrunde astfel în tractul de ejecție VS îngustat. Calcificările inelului valvular sunt întâlnite îndeosebi la pacienți cu boli renale avansate și la femei vârstnice cu hipertensiune arterială și diabet zaharat. IM poate apărea în cadrul unor malformații congenitale, cel mai frecvent din cauza unor defecte ale pernuțelor endocardice (defecte ale pernuțelor atrioventriculare). DSA de tip ostium primum este asociat uneori cu despicarea foiței valvulare mitrale anterioare. IM cronică este frecvent secundară ischemiei și poate apărea din cauza remodelării ventriculare, a deplasării mușchilor papilari și a tracțiunii unei foițe valvulare, sau din cauza fibrozei unui mușchi papilar la pacienți cu IM vindecat și cardiomiopatie ischemică. Mecanisme similare de dilatație a inelului valvular și de remodelare ventriculară contribuie la IM care apare în mod universal la pacienții cu forme non-ischemice de cardiomiopatie dilatativă când diametrul telediastolic al ventriculului stâng atinge 6,0 cm.

Indiferent de etiologie, IM cronică severă are în general caracter progresiv, deoarece dilatația AS tensionează foi[...]

valvulară mitrală posterioară și o deplasează la distanță de orificiul mitral, agravând astfel disfuncția valvulară. În mod similar, dilatația VS mărește gradul de insuficiență, ceea ce conduce la agravarea dilatării AS și VS, rupere de cordaje și instalarea unui cerc vicios, de unde și zicala „insuficiența mitrală cauzează insuficiență mitrală".

FIZIOPATOLOGIE

Rezistența la evacuare a VS (postsarcina VS) este scăzută la pacienții cu IM. Prin urmare, sângele din VS ajunge parțial în AS în cursul ejecției, iar scăderea volumului VS în cursul sistolei se asociază cu diminuarea rapidă a tensiunii VS. Mecanismul compensator inițial al IM este evacuarea mai completă a VS. Însă volumul VS crește progresiv în timp, pe măsură ce severitatea insuficienței se mărește și funcția contractilă a VS se deteriorează. Această creștere a volumului VS este însoțită frecvent de reducerea DC efectiv, cu toate că VS are în general complianță mărită și prin urmare presiunea diastolică VS nu crește decât tardiv în evoluția bolii. Volumul de sânge regurgitat în AS variază direct proporțional cu presiunea sistolică VS și cu suprafața orificiului valvular; după cum a fost menționat mai sus, aceasta din urmă este influențată la rândul ei în mare măsură de gradul dilatării VS și a inelului mitral. Deoarece FE crește în IM severă atunci când funcția VS este normală, chiar și scăderea moderată a acestui parametru (< 60%) reflectă o disfuncție cardiacă semnificativă.

În protodiastolă, pe măsură ce AS dilatat se golește, apare pantă y descendentă rapidă în absența SM asociate. La pacienții cu IM pură, din cauza curgerii rapide a sângelui prin orificiul mitral de dimensiuni normale, poate apărea pentru scurt timp un gradient de presiune AS-VS protodiastolic [care generează adeseori un zgomot de umplere rapidă (S_3) și un suflu mezodiastolic precum cel din SM].

Prin examinare ecocardiografică Doppler atentă se poate estima cantitativ fracția de ejecție a ventriculului stâng (FEVS), DC, presiunea în AP, volumul de sânge regurgitat, fracția de regurgitare (FR) și suprafața efectivă a orificiului valvular implicat. Aceste măsurători pot fi efectuate și cu CMR. Cateterizarea inimii stângi și a inimii drepte și ventriculografia cu contrast se utilizează mai rar. IM severă este definită ca volum de regurgitare ≥ 60 mL/bătaie, FR ≥ 50% și suprafață efectivă a orificiului insuficient ≥ 0,40 cm^2.

Complianța AS

În IM acută severă, volumul sangvin regurgitat ajunge într-un AS de dimensiuni normale și cu complianță normală sau redusă. Prin urmare, presiunea în AS crește marcant pentru orice creștere a volumului AS. Unda v – a presiunii pulsului AS – este de obicei proeminentă (Fig. 13-3), presiunile pulsului AS și venos pulmonar sunt puternic crescute, iar pacienții prezintă de obicei edeme. Din cauza creșterii rapide a presiunii în AS în cursul sistolei ventriculare, suflul de IM acută este protosistolic și are configurație decrescendo, fapt care reflectă diminuarea progresivă a gradientului de presiune VS-AS. În IM acută, funcția sistolică VS poate fi normală, hiperdinamică sau redusă, în funcție de contextul clinic.

Pe de altă parte, pacienții cu IM cronică severă prezintă dilatație marcantă a AS și complianță crescută a AS, cu mărire minimă sau nulă a presiunii în AS și vena pulmonară, indiferent de măsura creșterii volumului AS. Unda v este relativ puțin proeminentă. Suflul de IM cronică este în mod clasic holosistolic și cu configurație în platou, fapt care reflectă gradientul de presiune VS-AS aproape constant. Acești pacienți acuză de obicei oboseală severă și epuizare din cauza DC scăzut, în timp ce simptomele produse de congestia pulmonară sunt mai puțin proeminente inițial; FA apare aproape invariabil când AS se dilată semnificativ.

Majoritatea pacienților prezintă caracteristici clinice și hemodinamice intermediare între cele două grupe menționate mai sus.

SIMPTOME

Pacienții cu IM cronică ușoară sau moderată sunt de obicei asimptomatici. Această formă de supraîncărcare de volum a VS este de obicei bine tolerată. Oboseala, dispneea de efort și ortopneea sunt cele mai proeminente acuze ale pacienților cu IM cronică severă. Palpitațiile sunt frecvente și pot indica apariția FA. La pacienți cu IM și boală vasculară pulmonară sau hipertensiune pulmonară marcantă asociată apare insuficiență cardiacă dreaptă, care conduce la congestie hepatică dureroasă, edeme gambiere, distensie a venelor gâtului, ascită și IT secundară. Pe de altă parte, la pacienții cu IM acută severă apare frecvent edem pulmonar.

TABLOU CLINIC

La pacienții cu IM cronică severă presiunea arterială este de obicei normală, cu toate că pulsul arterial poate prezenta o pantă ascendentă înaltă. La apexul cardiac se decelează adeseori prin palpare freamăt sistolic, șoc apexian hiperdinamic și de scurtă durată și umplere ventriculară rapidă (S_3), iar șocul apexian este frecvent deplasat lateral.

La pacienți cu IM acută severă, presiunea arterială poate scădea și presiunea pulsului se micșorează, presiunea venoasă jugulară este normală sau crescută, șocul apexian nu este deplasat și semnele de congestie pulmonară sunt proeminente.

Auscultația

Zgomotul S_1 este în general absent, de intensitate redusă sau inclus în suflul holosistolic de IM. La pacienții cu IM severă, valva aortică se poate închide prematur, ceea ce determină dedublare fiziologică largă a S_2. Se consideră că zgomotul S_3 cu tonalitate joasă, produs la 0,12-0,17 secunde de la închiderea valvei aortice (la terminarea fazei de umplere rapidă a VS), este cauzat de tensionarea bruscă a mușchilor papilari, a cordajelor tendinoase și a foițelor valvulare. Poate fi urmat de un suflu mezodiastolic scurt și cu

caracter de uruitură, chiar în absența SM. Zgomotul cardiac S_4 este decelabil adeseori la pacienți cu IM *acută* severă și ritm sinusal. În caz de IM izolată nu apare de obicei un suflu presistolic.

Prezența unui suflu sistolic de intensitate cel puțin III/VI este modificarea auscultatorie cea mai caracteristică în IM severă. Acesta este de obicei holosistolic (vezi Fig. 9-4), însă după cum a fost menționat anterior, la pacienți cu IM acută severă este decrescendo și se termină în mezo- sau telesistolă. Suflul sistolic de IM cronică are de obicei intensitate maximă la apex și radiază în axilă. Însă la pacienții cu rupere de cordaje tendinoase sau afectare primară a foiței valvulare mitrale posterioare, cu prolaps sau flexibilitate excesivă, jetul de regurgitare este excentric, orientat către anterior și vine în contact cu peretele AS lângă rădăcina aortei. În această situație, suflul sistolic este transmis către baza cordului și prin urmare poate fi confundat cu suflul de SA. La pacienții cu ruptură de cordaje tendinoase suflul sistolic poate avea caracter „șuierat", în timp ce mișcările de fluturare ale unei foițe valvulare pot genera un suflu cu caracter muzical. Suflul sistolic de IM cronică ce nu este cauzat de PVM se intensifică în cursul efortului izometric (strângerea pumnului) și scade în intensitate în cursul manevrei Valsalva.

INVESTIGAȚII PARACLINICE

ECG

La pacienții cu ritm sinusal există semne de dilatație AS, însă când hipertensiunea pulmonară este severă poate apărea și dilatație de AD. IM cronică severă se asociază de obicei cu FA. La mulți pacienți nu există semne ECG clare de dilatație ventriculară. La alții există semne de hipertrofie VS.

Ecocardiogramă

ETT cu evaluare Doppler este indicată pentru evaluarea mecanismului IM și a severității hemodinamice a acesteia. Funcția VS poate fi evaluată pe baza volumelor telediastolic și telesistolic și a FE. Se pot evalua structura și funcționarea foițelor valvulare, integritatea cordajelor tendinoase, dimensiunile AS și VS, calcificările inelului valvular și funcția sistolică VS regională și globală. Evaluarea Doppler arată aria jetului de IM din AS, intensitatea semnalului Doppler continuu, conturul fluxului venos pulmonar, atingerea precoce a vitezei maxime a influxului mitral, și totodată permite evaluarea cantitativă a volumului sangvin regurgitat, a FR și a ariei valvulare efective. În plus, pornind de la viteza jetului de IT se pot estima presiunile în AP. ETT este indicată și pentru monitorizarea evoluției bolii la pacienții cu IM cronică, precum și pentru evaluare rapidă în cazul oricărei schimbări clinice. Modificările ecocardiografice la pacienții cu PVM sunt descrise în secțiunea următoare. ETE oferă mai multe detalii decât ETT.

Radiografia toracică

AS și VS reprezintă camerele cardiace dominante în IM cronică; în fazele avansate ale bolii, AS este puternic dilatat și formează marginea dreaptă a siluetei cardiace. Uneori se observă congestie venoasă pulmonară, edem interstițial și linii Kerley B. Pacienții cu IM și SM combinată veche prezintă frecvent calcificări extensive ale foițelor valvulare mitrale. Se poate vizualiza calcificarea inelului valvular mitral, în special în incidență laterală. Dacă jetul de regurgitare este direcționat predominant către orificiul unei vene pulmonare sosite de la un lob superior, pacienții cu IM acută severă pot avea edem pulmonar asimetric.

℞ Tratament: INSUFICIENȚA MITRALĂ

(Fig. 20-4)

MEDICAL (Tabelul 20-2) Tratamentul IM cronice severe depinde într-o oarecare măsură de etiologie. Warfarina ar trebui introdusă când apare FA, încercând obținerea unei valori de 2-3 a INR-ului. Cardioversia se ia în considerare în funcție de contextul clinic și de volumul atriului stâng. Spre deosebire de situațiile acute, în acest caz nu există studii prospective ample pe termen lung care să justifice folosirea vasodilatatoarelor pentru tratamentul IM cronice severe izolate *în absența hipertensiunii arteriale sistemice*. Severitatea IM în contextul cardiomiopatiei dilatative ischemice sau non-ischemice poate scădea după tratament agresiv pentru insuficiența cardiacă, ce include diuretice, beta-blocante, IECA și digitală. Pacienții asimptomatici cu IM severă aflați în ritm sinusal, cu volum normal al VS și funcție sistolică normală ar trebui să evite formele izometrice de efort.

Pacienții cu IM acută severă necesită de urgență tratament pentru stabilizare și pregătire pentru operație. În cazurile în care există ruptură de mușchi papilar post-IM, sau alte forme de IM acută severă, poate fi necesară administrarea de diuretice, vasodilatatoare intravenoase (în special nitroprusiat de sodiu) și chiar folosirea unui balon de contrapulsație intraaortic.

Chirurgical La selectarea pacienților cu IM cronică severă în vederea tratamentului chirurgical, trebuie evaluată comparativ natura adeseori progresivă a afecțiunii versus riscurile imediate și pe termen lung asociate cu operația. Aceste riscuri sunt semnificativ mai mici dacă se realizează reparare valvulară decât dacă se face substituție valvulară (Tabelul 20-3). Repararea presupune de obicei reconstrucție valvulară folosind diverse tehnici de valvuloplastie și inserția unui inel de anuloplastie. Repararea scutește pacientul de consecințele pe termen lung ale substituției valvulare, cum ar fi complicații tromboembolice și hemoragice în cazul protezelor mecanice și insuficiență valvulară tardivă (necesitând repetarea procesului de înlocuire valvulară) în cazul bioprotezelor (p. 1480). În plus, prin menținerea integrității mușchilor papilari, a aparatului subvalvular și a cordajelor tendinoase, repararea mitrală și valvuloplastia mențin funcția VS într-o măsură relativ mai mare.

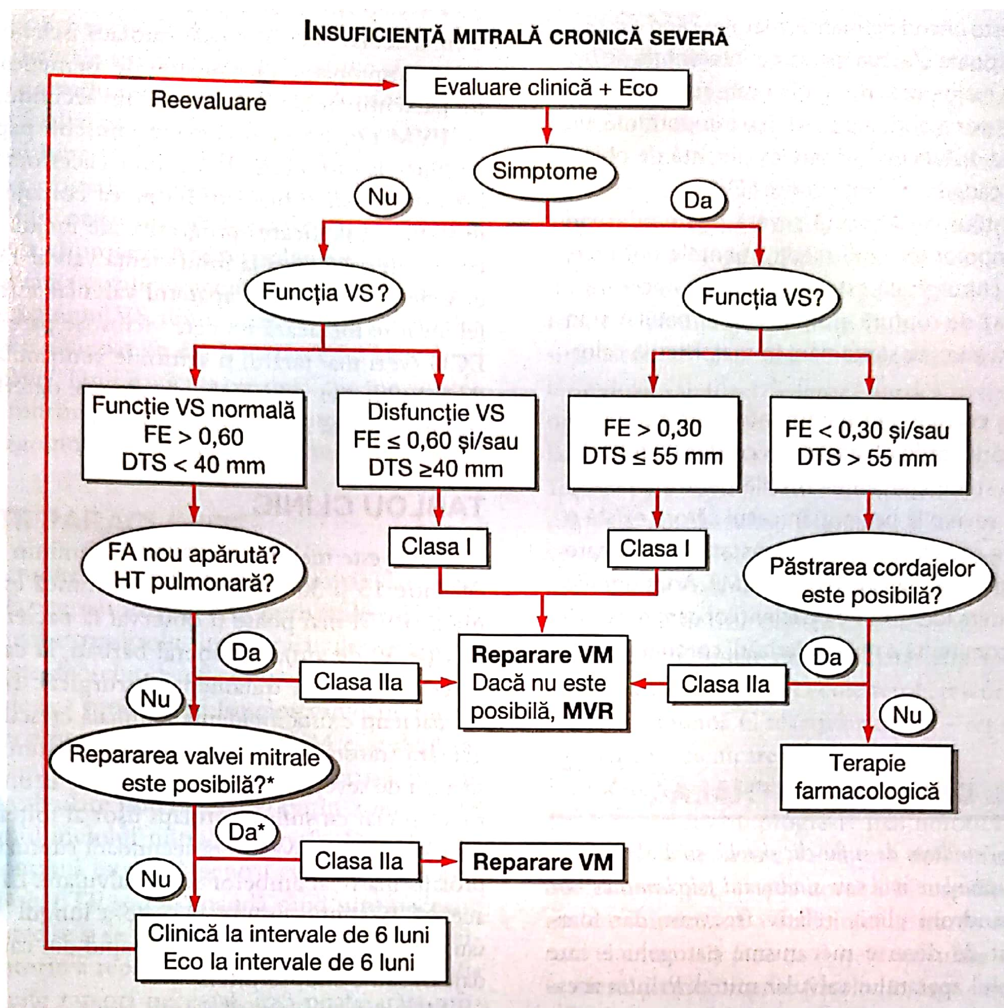


FIGURA 20-4

Strategia terapeutică pentru pacienții cu insuficiență mitrală cronică severă. Repararea valvei mitrale (VM)* poate fi efectuată la pacienții asimptomatici cu funcție normală a ventriculului stâng (VS), cu condiția să existe disponibilitatea unei echipe chirurgicale cu experiență și ca probabilitatea de succes să fie > 90%. FA, fibrilație atrială; Eco, ecocardiografie; FE, fracție de ejecție; DTS, dimensiune telesistolică; eval, evaluare; HT, hipertensiune; MVR, înlocuirea valvei mitrale. *(După Bonow et al.)*

Intervenția chirurgicală pentru IM cronică severă este indicată când simptomele apar, mai ales dacă repararea valvulară este fezabilă (Fig. 20-4). Alți indicatori ai luării în considerare precoce a reparării valvulare mitrale sunt FA debutată recent și hipertensiunea pulmonară (definită ca presiune în AP ≥50 mmHg în repaus sau ≥60 mmHg în timpul efortului). Tratamentul chirurgical al IM cronice severe este indicat la pacienții asimptomatici când disfuncția VS este progresivă, adică FEVS scade < 60% și/sau dimensiunea telesistolică a cavității la evaluarea ecocardiografică depășește 40 mm. Aceste recomandări agresive pentru tratament chirurgical au la bază rezultatele excelente obținute prin repararea valvei mitrale, în special când aceasta se realizează la pacienți cu boală mixomatoasă. Într-adevăr, chirurgii cu experiență pot efectua cu risc < 1% de mortalitate perioperatorie repararea prin valvuloplastie la pacienți < 75 de ani, cu funcție sistolică VS normală și fără BC. Repararea este fezabilă în până la 95% dintre cazurile de boală mixomatoasă. Efectul pe termen lung este excelent; incidența reintervențiilor chirurgicale din cauza eșecului primei intervenții este aproximativ 1% pe an în primii 10 ani după operația inițială. La pacienții cu FA se folosește adeseori o procedură Maze pentru atriul stâng sau ablație cu radiofrecvență la nivelul orificiilor de deschidere ale venelor pulmonare, pentru a reduce riscul de FA recurentă.

La pacienți cu disfuncție semnificativă a VS (FE < 30%) riscul chirurgical crește, recuperarea performanței VS este incompletă și supraviețuirea pe termen lung este redusă. Însă tratamentul farmacologic oferă prea puțin acestor pacienți, astfel încât strategia chirurgicală ar putea fi indicată și ameliorarea clinică și hemodinamică ce urmează la pacienți cu

boală avansată este uneori dramatică, mai ales când există și BC asociată și se poate efectua inclusiv o intervenție de by-pass. Cu toate că majoritatea pacienților care supraviețuiesc după intervenție par a obține o ameliorare importantă, un oarecare grad de disfuncție miocardică persistă de obicei (fapt indicat de scăderea în continuare a FEVS).

Starea pacienților cu IM acută severă poate adeseori fi stabilizată temporar folosind medicamentele potrivite, însă corectarea chirurgicală este întotdeauna necesară – de urgență în caz de ruptură a unui mușchi papilar și în decurs de câteva zile sau săptămâni în majoritatea celorlalte situații.

Când se ia în considerare tratamentul chirurgical, folosirea cateterizării cordului stâng și a cordului drept, cu ventriculografie stângă, ar putea fi utilă pentru a confirma prezența IM severe la pacienți în cazul cărora există o discrepanță între semnele clinice și constatările ETT, care nu poate fi soluționată folosind ETE sau CMR. Arteriografia coronariană permite identificarea pacienților care necesită practicarea concomitentă a revascularizării coronariene.

PROLAPSUL DE VALVĂ MITRALĂ

PVM, numit și *sindrom de suflu-clic sistolic*, *sindrom Barlow*, *sindromul foițelor valvulare moi* sau *sindromul foiței mitrale care flutură*, este un sindrom clinic relativ frecvent, dar foarte variabil, cauzat de diverse mecanisme patogenice care acționează la nivelul aparatului valvular mitral. Printre acestea se numără excesul de țesuturi la nivelul foițelor valvulare mitrale, care se asociază frecvent cu degenerare mixomatoasă și cu acumulare locală a unor cantități excesiv de mari de mucopolizaharide acide.

La majoritatea pacienților cu PVM, etiologia este necunoscută, însă în anumite cazuri cauza pare a fi o boală de colagen ereditară. A fost incriminată scăderea producției colagenului de tip III, iar microscopia electronică a evidențiat fragmentarea fibrilelor de colagen.

PVM este un diagnostic frecvent la pacienții cu afecțiuni ereditare ale țesutului conjunctiv, cum ar fi sindromul Marfan, osteogenesis imperfecta și sindromul Ehler-Danlos.

PVM poate fi asociat cu deformări ale scheletului toracic similare cu cele din sindromul Marfan, însă nu la fel de severe, cum ar fi palat excesiv de arcuit și modificări ale pieptului și ale coloanei vertebrale toracice (de exemplu, așa-numitul sindrom al spatelui drept).

La majoritatea pacienților cu PVM, degenerarea mixomatoasă este limitată la valva mitrală (sau mai rar, la valvele tricuspidă sau aortică), fără alte manifestări clinice sau patologice ale bolii. Foița valvulară posterioară este afectată de obicei mai mult decât cea anterioară, iar inelul valvular mitral este adeseori puternic dilatat. La mulți pacienți, cordajele tendinoase elongate, redundante sau rupte cauzează regurgitarea sau contribuie la severitatea acesteia.

PVM poate apărea rareori ca o sechelă după reumatism articular acut, în boala cardiacă ischemică și în diverse cardiomiopatii, fiind întâlnit de asemenea și la 20% dintre pacienții cu DSA de tip ostium secundum.

PVM poate solicita excesiv mușchii papilari, fapt care conduce la disfuncție și ischemie a acestora și a miocardului ventricular subiacent. Ruperea cordajelor tendinoase, dilatația și calcificarea progresive ale inelului valvular contribuie de asemenea la insuficiența valvulară, care la rândul ei solicită și mai mult aparatul valvular mitral afectat, astfel încât se formează un cerc vicios. Se pare că modificările ECG (vezi mai târziu) și aritmiile ventriculare sunt secundare disfuncției ventriculare regionale determinate de solicitarea crescută a mușchilor papilari.

TABLOU CLINIC

PVM este mai frecvent la sexul feminin și apare de obicei între 15 și 30 de ani; evoluția clinică este adeseori benignă. PVM mai poate fi observat la pacienți relativ vârstnici (> 50 de ani), în general bărbați, la care IM este mai severă și necesită tratament chirurgical. În cazul anumitor pacienți există incidență familială crescută, fapt care sugerează transmitere de tip autozomal dominant. PVM are spectru de severitate larg, ce variază de la un simplu clic sistolic asociat cu suflu și prolaps ușor al foiței valvulare posterioare, până la IM severă secundară rupturii cordajelor, cu prolaps masiv al ambelor foițe valvulare. La mulți pacienți această afecțiune progresează de-a lungul mai multor ani sau decade. La alții se agravează rapid din cauza ruperii cordajelor sau a endocarditei.

Majoritatea pacienților sunt asimptomatici și rămân astfel pe toată durata vieții. Însă în America de Nord PVM reprezintă la momentul actual cea mai frecventă cauză de IM severă izolată care necesită tratament chirurgical. Au fost raportate aritmii – de obicei contracții premature ventriculare și tahicardie paroxistică supraventriculară și ventriculară, precum și FA – care pot cauza palpitații, amețeală și sincopă. Moartea subită reprezintă o complicație foarte rară și se produce de obicei la pacienți cu IM severă și disfuncție sistolică a VS. Riscul de moarte subită pare a fi mai mare la pacienții cu foițe valvulare care flutură în curentul sangvin (*flail leaflet*). Mulți pacienți au durere toracică dificil de evaluat. Adeseori este localizată substernal, prelungită și neasociată cu efortul fizic, iar rareori seamănă cu angina pectorală. Au fost raportate cazuri de accidente ischemice tranzitorii cerebrale, cauzate de emboli formați la nivelul valvei mitrale din cauza leziunilor endoteliale, însă o relație cauzală nu a fost stabilită. La pacienții cu IM și/sau îngroșare a foițelor valvulare poate apărea endocardită infecțioasă.

Auscultație

Cel mai important semn este clicul mezo- sau telesistolic (non-ejecțional), care apare la ≥ 0,14 secunde după S_1 și se consideră că este generat de tensionarea bruscă a

cordajelor tendinoase, inițial relaxate, sau de foița valvulară mitrală care prolabează (când aceasta atinge amplitudinea maximă). Clicurile sistolice pot fi multiple și uneori sunt urmate de un suflu telesistolic crescendo-decrescendo cu tonalitate înaltă, ocazional asemănător unui șuierat, perceput cel mai bine la apex. Clicul și suflul se produc mai devreme în ortostatism, în cursul efortului din manevra Valsalva și după orice intervenție care scade volumul VS, exagerând astfel prolapsul foiței valvulare mitrale. În mod invers, adoptarea poziției ghemuit și eforturile izometrice, care cresc volumul VS, diminuează PVM și complexul clic-suflu este întârziat, se depărtează de S_1, iar uneori poate chiar dispărea. Unii pacienți prezintă clic mezosistolic neînsoțit de murmur; alții au suflu neasociat cu clic. Iar alții au ambele zgomote la momente diferite.

INVESTIGAȚII PARACLINICE

De cele mai multe ori ECG-ul este normal, dar poate arăta unde T bifazice sau inversate în derivațiile DII, DIII și aVF și ocazional extrasistole supraventriculare sau ventriculare. *ETT* este deosebit de eficace pentru identificarea poziției anormale și a prolapsului foițelor valvulare mitrale. O definiție ecocardiografică utilă a PVM este deplasarea sistolică (pe imaginile de incidență parasternală în axul lung) a foițelor valvulare mitrale cu cel puțin 2 mm în AS superior de planul inelului mitral. Ecografia Doppler color și cu undă continuă este utilă pentru evidențierea și evaluarea IM asociate. ETE se recomandă când sunt necesare informații mai precise și se efectuează de rutină pentru ghidarea intraoperatorie a reparării valvulare. Ventriculografia stângă invazivă este rareori necesară, însă poate arăta prolapsul foiței valvulare posterioare și uneori al ambelor foițe valvulare mitrale.

℞ Tratament: PROLAPSUL DE VALVĂ MITRALĂ

Profilaxia endocarditei infecțioase este indicată doar pentru pacienții cu antecedente personale de endocardită. Beta-blocantele reușesc uneori să amelioreze durerea toracică și controlează palpitațiile. Dacă pacientul este simptomatic din cauza IM severe, este indicată repararea valvei mitrale (sau – rareori – înlocuirea valvulară) (Fig. 20-4). La pacienți cu atacuri ischemice tranzitorii ar trebui administrați agenți antiplachetari precum aspirina, iar dacă aceștia nu sunt eficace se recomandă să se ia în considerare tratamentul cu anticoagulante (de exemplu, warfarină).

STENOZA AORTICĂ

SA apare la aproximativ un sfert din totalul pacienților cu valvulopatii cardiace cronice; aproximativ 80% dintre pacienții adulți cu SA valvulară simptomatică sunt bărbați.

ETIOLOGIE

(Tabelul 20-1) SA la persoanele adulte poate fi secundară calcificării degenerative a cuspelor aortice. Originea ei poate fi congenitală sau secundară inflamației reumatice. *SA calcificantă degenerativă dependentă de vârstă* (cunoscută și sub numele de SA senilă sau sclerocalcificantă) reprezintă în prezent cea mai frecventă cauză de SA la adulți în America de Nord și în Europa de Vest. Aproximativ 30% dintre persoanele cu vârsta peste 65 de ani prezintă scleroză valvulară aortică; mulți dintre acești indivizi au suflu sistolic de SA (însă fără obstrucție), în timp ce 2% prezintă stenoză valvulară. Scleroza aortică se definește ecocardiografic ca îngroșare sau calcificare focală a cuspelor valvulare, cu viteză transaortică maximă de ≤ 2,5 m/s. Scleroza aortică pare să fie un marker pentru riscul crescut de evenimente coronariene. Evaluarea histologică a acestor valve evidențiază frecvent modificări similare cu cele observate în caz de ateroscleroză și inflamație vasculară. Interesant, toți factorii de risc pentru ateroscleroză – cum ar fi vârstă, sex masculin, fumat, diabet zaharat, hipertensiune arterială, boli renale cronice, LDL-colesterol crescut, HDL-colesterol scăzut și proteină C reactivă ridicată – reprezintă factori de risc pentru calcificarea valvei aortice.

Valva afectată congenital poate fi stenotică la naștere (Cap. 19) și poate deveni progresiv mai fibrotică, stenotică și calcificată. În alte cazuri valva este deformată congenital, de obicei bicuspidă [valvă aortică bicuspidă (VAB)], fără îngustare importantă a orificiului aortic în copilărie; arhitectura ei anormală face ca foițele valvulare să fie vulnerabile la stresul hemodinamic fiziologic, fapt care în final conduce la îngroșarea, calcificarea și mărirea rigidității acestora, cu îngustarea orificiului aortic.

Afectarea reumatică a foițelor valvulare aortice produce fuziunea comisurilor, care uneori determină aspect bicuspid al valvei. Această afecțiune face foițele valvulare mai susceptibile la traumatisme și în final conduce la fibroză, calcificare și agravarea stenozei. La momentul în care obstrucția tractului de eflux al VS produce semne clinice severe, valva apare de obicei ca o masă calcificată rigidă și, în ciuda examinării atente, poate fi dificil sau chiar imposibil a se determina etiologia procesului subiacent. SA reumatică este aproape întotdeauna asociată cu afectarea valvei mitrale și cu IA.

ALTE FORME DE OBSTRUCȚIE A TRACTULUI DE EJECȚIE AL VENTRICULULUI STÂNG

În afară de SA valvulară, alte trei leziuni mai pot fi responsabile pentru obstrucția tractului de ejecție al VS: *cardiomiopatia hipertrofică obstructivă* (Cap. 21), *SA subvalvulară congenitală discretă* și *SA supravalvulară* (Cap. 19). Cauzele obstrucției tractului de ejecție ventricular stâng pot fi diferențiate pe baza examinării cardiace și a observațiilor efectuate în cursul ecocardiografiei Doppler.

FIZIOPATOLOGIE

Obstrucția tractului de ejecție VS produce un gradient de presiune sistolic între VS și aortă. Când obstrucția severă este produsă brusc în mod experimental, VS răspunde prin dilatare și reducerea volumului bătaie. Însă la unii pacienți obstrucția poate fi prezentă la naștere și/sau crește progresiv pe parcursul mai multor ani, iar debitul VS este menținut datorită hipertrofiei VS concentrice. Inițial, această modificare are rol adaptiv, deoarece reduce către valori normale stresul sistolic dezvoltat de miocard, după cum este descris de formula Laplace ($S = Pr/h$, unde S = stresul parietal sistolic, P = presiune, r = rază și h = grosimea peretelui). Timp de mulți ani poate exista un gradient de presiune transvalvular aortic mare, neînsoțit de scăderea DC sau de dilatarea VS; însă în final hipertrofia excesivă devine maladaptivă și funcția VS scade.

Un gradient de presiune sistolic mediu > 40 mmHg, cu DC normal și suprafață efectivă a orificiului aortic < 1,0 cm^2 (sau < 0,6 cm^2/m^2 suprafață corporală la un adult normoponderal) – adică mai puțin decât aproximativ o treime din suprafața normală a orificiului – este considerat în general a reprezenta obstrucție severă a tractului de eflux VS (Fig. 13-4). Presiunea telediastolică ridicată în VS, observată la mulți pacienți cu SA severă, indică prezența dilatației VS și/sau scăderea complianței peretelui VS hipertrofiat. Deși în repaus DC este normal la majoritatea pacienților cu SA severă, acesta nu crește însă normal în cursul efortului. Pierderea contracției atriale viguroase și sincrone – cum se întâmplă în caz de FA sau disociație atrioventriculară – poate determina progresia rapidă a simptomelor. Tardiv în evoluția bolii DC și gradientul de presiune VS-aortă scad, iar presiunile medii în AS, AP și VD cresc.

Hipertrofia VS crește necesarul miocardic de oxigen. În plus, chiar și în absența bolii coronariene obstructive, pot exista interferențe cu fluxul sangvin coronarian. Explicația constă în faptul că presiunea care comprimă arterele coronare depășește presiunea de perfuzie coronariană și adeseori cauzează ischemie (mai ales subendocardică), atât în prezența, cât și în absența îngustării arteriale.

SIMPTOME

SA are rareori importanță clinică înainte ca suprafața orificiului valvular să scadă la aproximativ 1,0 cm^2. Chiar și SA severă poate fi asimptomatică timp de mulți ani, datorită capacității VS hipertrofiat de a genera presiunile intraventriculare crescute, necesare pentru menținerea volumului bătaie.

Majoritatea pacienților cu SA pură sau dominantă au timp de mulți ani obstrucție progresivă, dar nu devin simptomatici decât în decadele șapte-opt de viață. Principalele simptome sunt dispneea de efort, angina pectorală și sincopa. Adeseori există antecedente de progresie insidioasă a oboselii și a dispneei, asociate cu reducerea graduală a activităților. *Dispneea* este cauzată în principal de creșterea presiunii capilare pulmonare, determinată de mărirea presiunii diastolice VS, secundar scăderii complianței ventriculului stâng. *Angina pectorală* apare de obicei ceva mai târziu și reflectă dezechilibrul dintre necesarul miocardic crescut de oxigen și disponibilitatea scăzută a oxigenului; cea dintâi este consecința masei miocardice crescute și a presiunii intraventriculare ridicate, pe când cea din urmă poate fi cauzată de BC asociată (care nu este rară la pacienții cu SA) sau de comprimarea vaselor coronare de către miocardul hipertrofiat. Prin urmare, în SA severă, angina poate apărea chiar și în absența BC epicardice obstructive. *Sincopa de efort* poate apărea din cauza scăderii presiunii arteriale, cauzate de vasodilatație în mușchii activați și vasoconstricție inadecvată în mușchii în repaus în condițiile unui DC fix, sau din cauza diminuării bruște a DC produse de o aritmie.

Deoarece DC în repaus este de obicei bine menținut până în stadiile avansate ale bolii, fatigabilitatea marcantă, slăbiciunea, cașexia, cianoza periferică și alte manifestări clinice determinate de scăderea DC nu sunt de obicei evidente decât când se ajunge în aceste stadii. În formele avansate de boală apar de asemenea ortopnee, dispnee paroxistică nocturnă și edem pulmonar, adică simptome de insuficiență VS. Hipertensiunea pulmonară severă (care conduce la insuficiență VD și hipertensiune venoasă sistemică, hepatomegalie, FA și IT) reprezintă de obicei o modificare tardivă la pacienții cu SA severă izolată.

Când SA și SM coexistă, reducerea DC indusă de SM determină scăderea gradientului de presiune transvalvular aortic și astfel maschează multe dintre semnele clinice produse de SA.

TABLOU CLINIC

Ritmul este în general regulat până tardiv în evoluția bolii; alteori, prezența FA sugerează posibilitatea unei afecțiuni mitrale asociate. Presiunea arterială sistemică este de obicei în limite normale. Însă în stadiile avansate, când volumul bătaie scade, presiunea sistolică scade și presiunea pulsului se reduce. Amplitudinea pulsului arterial periferic crește lent până la o valoare maximă susținută (pulsus parvus et tardus; vezi Fig. 9-2). La vârstnici, rigiditatea peretelui arterial poate masca acest semn fizic important. La mulți pacienți, unda *a* de pe traseul pulsului venos jugular este accentuată. Aceasta este consecința distensibilității reduse a cavității VD, determinată de septul interventricular hipertrofiat proeminent.

Impulsul apical al VS este de obicei deplasat lateral. Uneori apare dedublat, mai ales cu pacientul în decubit lateral stâng. La baza cordului, în incizura suprasternală și de-a lungul arterelor carotide, poate fi decelat un freamăt holosistolic.

Auscultația

Un suflu protosistolic este adeseori perceptibil la copii și adolescenți cu SA congenitală valvulară necalcificantă. Acest sunet dispare de obicei când valva devine

calcificată și rigidă. Pe măsură ce SA se agravează, sistola VS se prelungește și zgomotul de închidere a valvei aortice nu mai precede zgomotul de închidere a valvei pulmonare, iar cele două componente devin sincrone sau închiderea valvei aortice poate chiar urma închiderii valvei pulmonare, cauzând dedublare paradoxală a zgomotului S_2 (Cap. 9). Sunetul închiderii valvei aortice poate fi auzit cel mai frecvent la pacienți cu SA care au valve pliabile, iar calcificarea diminuează intensitatea acestui zgomot. Adeseori, zgomotul S_4 este audibil la apex și indică prezența hipertrofiei VS și creșterea presiunii telediastolice VS; zgomotul S_3 apare în general tardiv în evoluția bolii, când VS se dilată.

Suflul de SA este în mod caracteristic un suflu sistolic de ejecție (mezosistolic), care începe la scurt timp după S_1, crește în intensitate atingând maximul la jumătatea perioadei de ejecție și se termină imediat înainte de închiderea valvei aortice (Fig. 9-4). În mod caracteristic, are tonalitatea joasă, caracter rugos și intensitate maximă la baza cordului, de obicei în al doilea spațiu intercostal drept. Se transmite ascendent de-a lungul arterelor carotide. Ocazional se transmite descendent către apex, unde poate fi confundat cu suflul sistolic de IM (efect Gallavardin). La aproape toți pacienții cu obstrucție severă și DC păstrat, suflul are intensitate cel puțin III/VI. La pacienți cu obstrucție ușoară, precum și la cei cu stenoză severă și insuficiență cardiacă (în cazul cărora volumul bătaie – și deci fluxul transvalvular – este scăzut), suflul poate fi relativ slab și de scurtă durată.

INVESTIGAȚII PARACLINICE

ECG

La majoritatea pacienților cu SA severă există hipertrofie VS (vezi Fig. 11-9). În cazurile avansate, în derivațiile standard I și aVL, precum și în derivațiile precordiale, sunt evidente subdenivelarea segmentului ST și inversarea undei T (tablou de suprasolicitare VS). Însă nu există o corelație strânsă între ECG și severitatea hemodinamică a obstrucției, iar absența semnelor ECG de hipertrofie VS nu exclude obstrucția severă.

Ecocardiogramă

Constatările cheie sunt hipertrofia VS și – la pacienții cu calcificare valvulară (adică majoritatea pacienților adulți cu SA simptomatică) – multiple ecouri puternice și îngroșate provenite de la aparatul valvular (vezi Fig. 12-2). Poziția excentrică a cuspelor valvulare aortice este caracteristică pentru bicuspidia congenitală. Evaluarea prin ETE arată de obicei foarte bine orificiul stenozat, însă nu este necesară de rutină pentru caracterizarea adecvată a afecțiunii. Gradientul valvular și suprafața valvei aortice pot fi estimate prin măsurarea Doppler a vitezei transaortice. SA severă este definită ca suprafață valvulară < 1.0 cm^2, în timp ce SA moderată este definită printr-o arie valvulară de 1.0-1,5 cm^2, iar SA ușoară printr-o arie valvulară de 1,5-2,0 cm^2. Dilatarea VS și scurtarea sistolică redusă reflectă disfuncția VS.

Ecocardiografia este utilă pentru identificarea anomaliilor valvulare coexistente precum SM și IA (care uneori însoțesc SA), pentru a diferenția SA valvulară de alte forme de obstrucție a tractului de eflux și pentru măsurarea rădăcinii aortice. Dilatarea anevrismală (diametrul maxim > 4,5 cm) a rădăcinii aortei sau a aortei ascendente poate apărea la până la 20% din pacienții cu bicuspidie aortică, independent de severitatea leziunii valvulare. Ecocardiografia de stres cu dobutamină este utilă pentru evaluarea pacienților cu SA severă și disfuncție sistolică VS severă (FE < 0,35).

Radiografia toracică

Pe radiografiile toracice este posibil ca dilatația cardiacă să fie nedecelabilă sau minimă timp de mulți ani. Hipertrofia fără dilatație poate produce rotunjirea apexului cardiac pe imaginile frontale și deplasare posterioară ușoară în incidență laterală; SA severă este frecvent asociată cu dilatație poststenotică a aortei ascendente. Însă, după cum a fost precizat mai sus, dilatația aortică poate fi un proces independent mediat de același tip de modificări structurale precum cele identificate la pacienții cu sindrom Marfan. Calcificarea aortică este de obicei bine vizibilă la examinarea fluoroscopică sau prin ecocardiografie; absența calcificărilor valvulare la un individ adult sugerează că nu este vorba de SA valvulară severă. În stadiile avansate ale bolii, pe măsură ce VS se dilată, apar semne radiologice tot mai pronunțate de hipertrofie VS, congestie pulmonară și dilatație a AS, a AP și a inimii drepte.

Cateterizarea

Cateterizarea inimii drepte și a inimii stângi pentru evaluarea invazivă a SA este rareori efectuată, dar se poate dovedi utilă în cazul unei discrepanțe între constatările clinice și cele ecocardiografice. Au existat îngrijorări deoarece s-a considerat că încercările de a traversa valva aortică în scopul măsurării presiunilor ventriculare stângi reprezintă un risc pentru embolizare cerebrală. Cateterizarea este utilă și la trei categorii distincte de pacienți: (1) *pacienți cu boală multivalvulară*, în cazul cărora rolul jucat de fiecare deformare valvulară ar trebui definit pentru a putea planifica un tratament chirurgical definitiv; (2) *pacienți tineri și asimptomatici, cu SA congenitală necalcificantă*, în scopul definirii cu precizie a severității obstrucției tractului de eflux VS, din moment ce operația [care de obicei nu necesită înlocuirea valvei aortice (AVR)] sau PABV ar putea fi indicate în caz de SA severă, chiar și în absența simptomelor; cateterizarea inimii stângi poate fi urmată imediat de valvotomie cu balon; și (3) *pacienți în cazul cărora se suspectează că obstrucția tractului de eflux VS nu este la nivelul valvei aortice*, ci în regiunile subvalvulară sau supravalvulară.

Angiografia coronariană este indicată pentru a detecta sau exclude BC la pacienți cu vârsta peste 45 de ani cu SA severă și la care se ia în considerare tratamentul chirurgical. Incidența BC semnificative pentru care bypassul este indicat la momentul AVR depășește 50% la pacienții adulți.

ISTORIE NATURALĂ

La pacienții cu SA severă, decesul se produce de obicei în decadele a șaptea și a opta de viață. Conform datelor obținute la autopsie, la pacienți înainte ca tratamentul chirurgical să devină larg disponibil, durata medie de viață după apariția simptomelor era după cum urmează: angină pectorală, 3 ani; sincopă, 3 ani; dispnee, 2 ani; insuficiență cardiacă congestivă, 1,5-2 ani. În plus, la > 80% dintre pacienții decedați din cauza SA simptomele existau de mai mult de 4 ani. În rândul adulților decedați din cauza SA valvulară, moartea subită – cauzată probabil de aritmii – s-a produs în 10-20% din cazuri. Însă majoritatea cazurilor de moarte subită au fost înregistrate la pacienți anterior simptomatici; prin urmare, moartea subită este foarte rară (< 1% anual) la pacienți adulți asimptomatici cu SA severă. SA calcificantă obstructivă este o boală progresivă, cu reducere anuală a suprafeței valvulare medii de 0,1 cm^2/an și cu mărire anuală medie a gradientului de 7 mmHg/an.

℞ Tratament: STENOZA AORTICĂ

(Tabelul 20-2, **Fig. 20-5**)

TRATAMENT MEDICAL La pacienții cu SA severă (<1,0 cm^2) activitatea fizică intensă ar trebui evitată, chiar și în stadiile asimptomatice. Trebuie avută grijă pentru evitarea deshidratării și a hipovolemiei, cu scopul de a proteja împotriva scăderii semnificative a DC. Medicamentele folosite pentru tratamentul hipertensiunii arteriale sau al BC – cum ar fi beta-blocante și IECA – sunt în general sigure la pacienți asimptomatici cu funcție sistolică ventriculară stângă păstrată. Nitroglicerina este utilă pentru ameliorarea anginei pectorale. Studii retrospective au arătat că pacienții cu SA calcificantă degenerativă care primesc inhibitori de HMG-CoA reductază („statine"), progresia calcificărilor cuspelor valvulare și reducerea suprafeței valvulare aortice sunt mai lente decât la cei care nu primesc astfel de medicamente. Un studiu clinic prospectiv randomizat

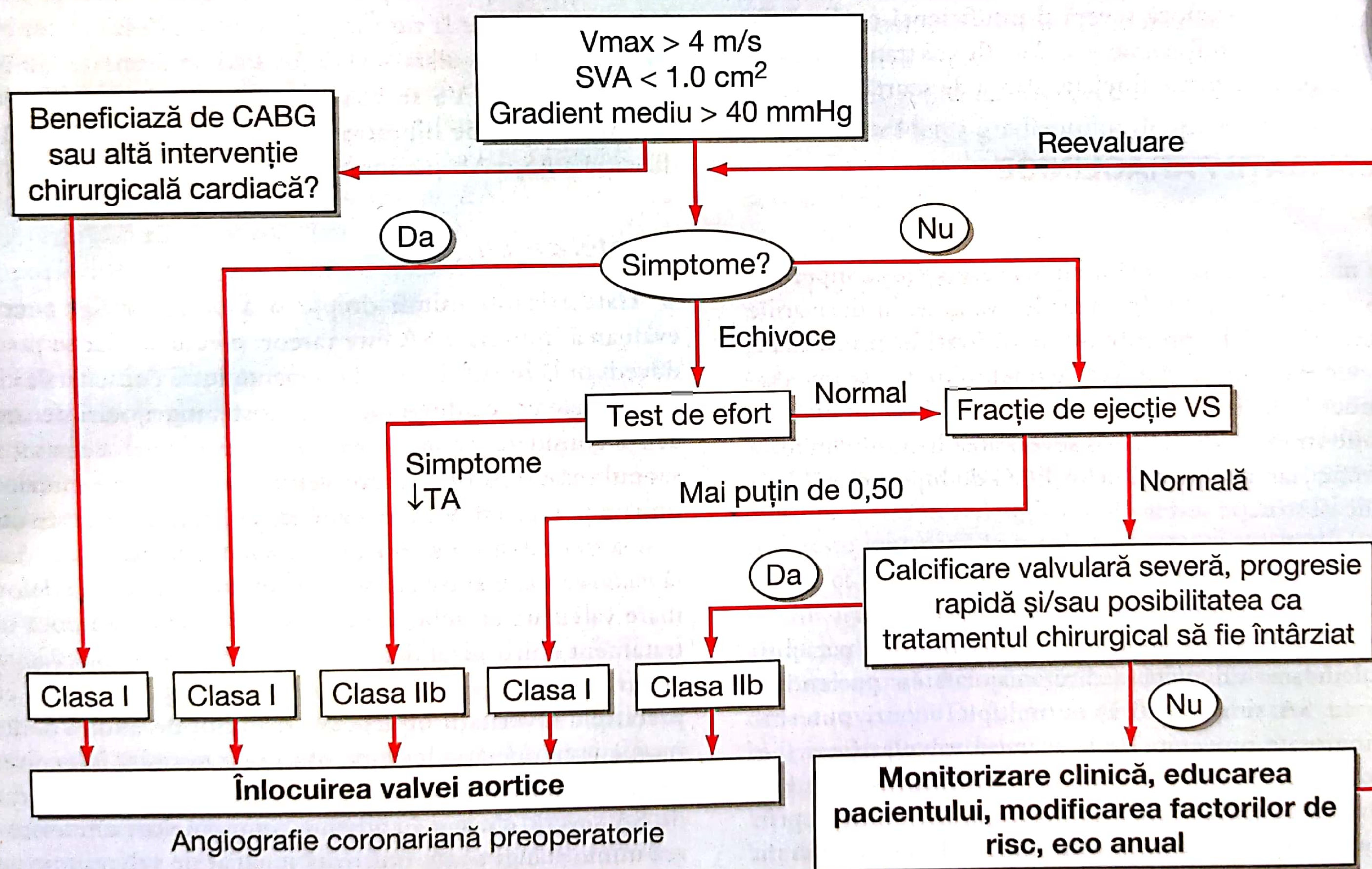


FIGURA 20-5

Strategia terapeutică la pacienți cu stenoză aortică severă. Angiografia coronariană ar trebui efectuată preoperator de rutină, în funcție de vârstă, simptome și factori de risc coronarian. Cateterizarea cardiacă și angiografia ar putea fi utile și când există discordanță între constatările clinice și cele ecocardiografice. SVA, suprafață valvulară aortică; TA, tensiune arterială; CABG, intervenție chirurgicală de bypass coronarian; eco, ecocardiografie; VS, ventricul stâng; Vmax, viteză maximă a fluxului transvalvular aortic, măsurată prin ecocardiografie Doppler. *(După Bonow et al. modificat după C. M. Otto: J Am Coll Cardiol 47:2141, 2006.)*

în care s-a evaluat tratamentul cu atorvastatină în doză mare nu a evidenţiat un beneficiu măsurabil, cu toate că un studiu mai recent care a evaluat rosuvastatina a indicat un efect benefic. Probabil că rolul statinelor va fi mai clar definit de studii ulterioare.

TRATAMENT CHIRURGICAL Pacienţii asimptomatici cu SA calcificantă şi obstrucţie severă ar trebui monitorizaţi îndeaproape pentru a identifica la timp simptomele specifice şi deteriorarea funcţiei VS (ecocardiografii repetate). Tratamentul chirurgical este indicat la pacienţi cu SA severă (suprafaţă valvulară < 1,0 cm^2 sau < 0,6 cm^2/m^2 suprafaţă corporală) care sunt simptomatici, la cei cu disfuncţie severă a VS (FE < 50%), precum şi la cei cu rădăcină aortică anevrismală sau în curs de dilatare (diametru maxim > 4,5 cm, sau creştere anuală > 0,5 cm), chiar dacă sunt asimptomatici. La pacienţi fără insuficienţă cardiacă, riscul operatoriu în cazul efectuării AVR este aproximativ 3% (Tabelul 20-3). Este prudent să se amâne operaţia la pacienţii cu SA calcificantă severă cu adevărat asimptomatici şi care au funcţie VS normală (adică FE > 50%), deoarece aceştia pot evolua bine timp de mulţi ani. Însă unii medici susţin efectuarea AVR la pacienţii cu calcificare valvulară severă şi progresie rapidă a obstrucţiei. La pacienţi asimptomatici, riscul de mortalitate operatorie este mai mare decât riscul de moarte subită. Testarea de efort se foloseşte în multe centre pentru a evalua în mod obiectiv capacitatea funcţională a pacienţilor asimptomatici la care istoricul bolii este ambiguu. Până la o treime dintre pacienţi vor prezenta semne de tulburări funcţionale în cursul testului de efort, pentru care ar trebui luată în considerare AVR. Practicarea AVR este indicată la pacienţii asimptomatici cu stenoză severă sau moderată care urmează să fie trataţi prin bypass coronarian. AVR se efectuează de rutină şi la pacienţii cu SA moderată care urmează să fie trataţi prin bypass coronarian sau reconstrucţie a rădăcinii aortice.

Dacă este posibil, operaţia ar trebui efectuată înainte de apariţia insuficienţei VS manifestă clinic; în acest stadiu avansat, gradientul de presiune transvalvular aortic scade pe măsură ce DC, volumul bătaie şi FE scad (SA cu gradient scăzut şi debit redus). La astfel de pacienţi riscul perioperator este ridicat (15-20%), iar semnele de afectare miocardică persistă uneori chiar dacă operaţia reprezintă un succes din punct de vedere tehnic. Mai mult, supravieţuirea postoperatorie pe termen lung se corelează de asemenea invers proporţional cu disfuncţia VS preoperatorie. Cu toate acestea, dat fiind prognosticul chiar mai rezervat al acestor pacienţi dacă sunt trataţi farmacologic, de obicei nu există o altă opţiune decât tratamentul chirurgical, în special la pacienţii la care rezerva contractilă poate fi demonstrată prin efectuarea unei ecocardiografii cu dobutamină (creştere cu ≥ 20% a volumului bătaie după administrare de dobutamină). La pacienţi la care coexistă SA severă şi BC, ameliorarea SA şi revascularizarea miocardului prin bypass coronarian pot conduce la ameliorare clinică şi hemodinamică marcantă (Tabelul 20-3).

Deoarece mulţi pacienţi cu SA calcificantă sunt vârstnici, înainte de a recomanda AVR este indicat ca aceştia să fie evaluaţi din punct de vedere al funcţiei hepatice, renale şi pulmonare. Vârsta în sine nu reprezintă o contraindicaţie pentru AVR la pacienţi cu SA. Mortalitatea depinde în mare măsură de starea clinică şi hemodinamică preoperatorie a pacientului. Supravieţuirea la 10 ani pentru pacienţii trataţi cu AVR este aproximativ 60%. În circa 30% dintre cazurile tratate prin montarea unei proteze valvulare apar semne de insuficienţă valvulară în primii 10 ani de la intervenţie (care impune înlocuirea protezei), iar într-un procentaj aproximativ egal de cazuri apar complicaţii hemoragice semnificative din cauza tratamentului anticoagulant impus de montarea unei proteze mecanice.

VALVULOPLASTIA AORTICĂ PERCUTANATĂ CU BALON Această procedură este preferabilă în raport cu operaţia la copii şi adulţi tineri cu SA congenitală necalcificantă (Cap. 19). Nu se foloseşte de rutină la adulţi cu SA calcificantă severă din cauza riscului înalt de restenoză şi de complicaţii procedurale, însă ocazional a fost folosită cu succes ca „punte" până la tratamentul chirurgical la pacienţi cu disfuncţie VS severă şi stare de şoc, prea sever afectaţi pentru a putea tolera operaţia.

INSUFICIENŢA AORTICĂ

ETIOLOGIE

(Tabelul 20-1) IA poate fi cauzată de afectare valvulară primară sau de o afecţiune primară a rădăcinii aortice.

Afectarea valvulară primară

La aproximativ două treimi dintre pacienţii cu IA valvulară, boala are etiologie reumatică, cu îngroşarea, deformarea şi scurtarea cuspelor aortice, modificări care împiedică deschiderea lor adecvată în cursul sistolei şi închiderea completă în cursul diastolei. Etiologia reumatică este mult mai rară la pacienţii cu IA izolată care nu au boală mitrală asociată. Pacienţii cu BAV congenital pot dezvolta IA predominantă. Fenestraţii congenitale ale valvei aortice produc ocazional IA uşoară. Stenoza subaortică membranoasă determină adeseori îngroşarea şi fibrozarea foiţelor valvulare aortice, cu SA secundară. Prolapsul unei cuspe aortice, cu IA cronică progresivă, apare la aproximativ 15% dintre pacienţii cu DSV (Cap. 19), dar poate apărea şi ca fenomen izolat sau consecinţă a degenerării mixomatoase asociate uneori cu afectare mitrală (p. 226) şi/sau tricuspidiană.

IA poate fi cauzată de endocardită infecţioasă, care poate apărea la nivelul unei valve afectate deja de boală reumatică sau deformări congenitale, iar rareori poate apărea la nivelul unei valve normale; infecţia poate produce perforarea sau eroziunea uneia sau a mai multor foiţe valvulare. Cuspele valvulare aortice sunt uneori afectate de fibroză şi se scurtează din cauza sifilisului sau a spondilitei anchilozante, fapt

care contribuie la agravarea IA cauzate inițial de afectarea primară a rădăcinii aortice. Deși ruperea sau avulsiunea traumatică a valvei aortice este o cauză rară de IA, aceasta reprezintă cea mai frecventă leziune severă la pacienți care supraviețuiesc în urma unor leziuni cardiace nepenetrante. Coexistența SA semnificative cu IA exclude de obicei toate formele mai rare de IA, deoarece apare aproape în mod exclusiv la pacienți cu IA reumatică sau congenitală. În cazul pacienților cu IA produsă din cauza unei boli valvulare primare, dilatația inelului aortic poate apărea secundar și poate agrava regurgitarea.

Afectarea primară a rădăcinii aortice

IA poate fi cauzată în totalitate de dilatația aortică marcantă, adică de o boală a rădăcinii aortice, fără afectare primară a foițelor valvulare; lărgirea inelului aortic și separarea foițelor valvulare aortice sunt responsabile pentru IA (Cap. 38). Degenerarea chistică a tunicii medii a aortei ascendente (care poate sau nu să fie asociată cu alte manifestări ale sindromului Marfan), dilatarea idiopatică a aortei, ectazia anulo-aortică, osteogenesis imperfecta și hipertensiunea severă sunt afecțiuni care pot cauza dilatația inelului aortic și IA progresivă. Ocazional, IA este produsă de disecția retrogradă a aortei, care ajunge să implice inelul aortic. Sifilisul și spondilita anchilozantă, ambele afectând valvele aortice, pot de asemenea fi asociate cu infiltrare celulară și fibroză a tunicii medii a aortei toracice, fapt care conduce la dilatație aortică, formare de anevrism și insuficiență valvulară severă. În cazul sifilisului aortic – în prezent o afecțiune foarte rară – afectarea intimei poate îngusta ostiile coronariene, fapt care poate cauza ischemie miocardică.

FIZIOPATOLOGIE

Volumul bătaie total al VS (adică suma dintre volumul anterograd și volumul de sânge care regurgitează în VS) este crescut la pacienții cu IA. În cazul pacienților cu IA larg deschisă (liberă), volumul de sânge care regurgitează poate egala volumul propulsat în circulația sistemică. Spre deosebire de IM, în cazul căreia o parte din volumul bătaie al VS ajunge în AS aflat la presiune joasă, în IA întregul volum bătaie al VS este propulsat într-o zonă cu presiune înaltă, și anume aorta. Mărirea presiunii telediastolice VS (presarcină crescută) reprezintă o modificare compensatorie hemodinamică majoră în IA. Dilatația și hipertrofia excentrică a VS facilitează propulsarea unui volum mai mare de sânge fără a fi necesară o scurtare relativă mai mare a fiecărei miofibrile. Prin urmare, IA severă poate apărea și în contextul unui volum bătaie efectiv normal și a unei FE ventriculare stângi normale [volum bătaie total (efectiv plus regurgitat)/volum telediastolic], în contextul unor valori mărite ale presiunii și ale volumului telediastolice VS. Însă datorită legii lui Laplace, dilatația VS mărește tensiunea sistolică VS necesară pentru dezvoltarea presiunii sistolice. Prin urmare, IA cronică reprezintă o stare în care atât presarcina, cât și postsarcina VS sunt crescute. În final însă aceste măsuri adaptive devin insuficiente. Pe măsură ce funcția VS se deteriorează, volumul telediastolic crește în continuare și volumul bătaie efectiv și FE se reduc. Deteriorarea funcției VS precede adeseori apariția simptomelor. IR cronică determină îngroșarea considerabilă a peretelui VS, iar la autopsie inimile acestor pacienți sunt printre cele mai mari întâlnite, cântărind uneori > 1 000 g.

Gradientul de presiune invers, de la aortă către VS, care stă la baza fluxului în IA, scade progresiv în cursul diastolei (Fig. 13-5), fapt care explică natura decrescendo a suflului diastolic. La pacienți cu IA cronică severă, către finalul diastolei presiunea aortică și VS se echilibrează, mai ales la frecvențe cardiace mici. În cazul persoanelor cu IA acută severă, VS nu este pregătit pentru a primi volumul de sânge regurgitat. Complianța VS este normală sau redusă, iar presiunea diastolică VS crește rapid și uneori ajunge > 40 mmHg. Presiunea VS poate chiar depăși presiunea AS la finalul diastolei, iar acest gradient de presiune invers închide prematur valva mitrală.

La pacienții cu IA cronică severă, DC efectiv este normal sau doar ușor redus în repaus, dar adeseori nu crește suficient în cursul efortului. Primele semne de disfuncție VS includ reducerea FE. În stadiile avansate apare mărirea considerabilă a presiunilor în AS, capilarele pulmonare, AP și VD, cu scăderea DC efectiv în repaus.

La pacienți cu IA poate apărea *ischemie miocardică*, deoarece necesarul miocardic de oxigen este crescut de dilatarea VS, hipertrofia VS și tensiunea sistolică VS crescută. Însă o mare parte din fluxul sangvin coronarian se înregistrează în cursul diastolei, când presiunea arterială este subnormală, astfel încât presiunea de perfuzie scade. Această asociere între necesarul de oxigen crescut și aportul de oxigen scăzut produce ischemie miocardică, mai ales a țesutului subendocardic, inclusiv în absența BC.

ANTECEDENTE

Aproximativ trei sferturi dintre pacienții cu IA pură sau predominant valvulară sunt bărbați; femeile prezintă în general IA valvulară primară asociată cu boală valvulară mitrală. La pacienți cu afectare reumatică sau congenitală a valvei aortice pot fi identificate uneori antecedente de endocardită infecțioasă; această infecție adeseori precipită manifestările clinice sau agravează sever simptomele preexistente.

La pacienții cu *IA acută severă* – cum este cazul în endocardită infecțioasă, disecție aortică sau traumatisme – VS nu se poate dilata suficient pentru a menține volumul bătaie, iar presiunea diastolică VS crește rapid, fiind însoțită de mărirea marcantă a presiunii în AS și presiunea capilară pulmonară blocată. În aceste situații se instalează rapid edem pulmonar și/sau șoc cardiogen.

IA cronică severă are o perioadă de latență lungă, iar pacienții rămân relativ asimptomatici până la 10-15 ani.

Însă conștientizarea neplăcută a bătăilor cardiace, mai ales în poziția culcat, poate fi un simptom precoce. Tahicardia sinusală din timpul efortului sau al emoțiilor, sau contracțiile ventriculare premature pot produce palpitații deosebit de inconfortabile, precum și pulsații cardiace puternice. Aceste simptome persistă timp de mulți ani înainte de apariția dispneei de efort, care de obicei reprezintă primul semn de diminuare a rezervei cardiace. Dispneea este urmată de ortopnee, dispnee paroxistică nocturnă și diaforeză excesivă. Durerea toracică anginoasă apare frecvent la pacienți cu IA severă, chiar și la cei tineri, nefiind necesară invocarea prezenței BC pentru explicarea acestui simptom la pacienții cu IA severă. Durerea anginoasă poate apărea atât în repaus, cât și în cursul efortului. Angina nocturnă este un simptom deosebit de deranjant și poate fi însoțită de diaforeză marcantă. Episoadele anginoase pot fi prelungite și adeseori nu răspund în mod satisfăcător la nitroglicerină administrată sublingual. Tardiv în evoluția bolii apare acumulare sistemică de fluid, manifestată prin hepatomegalie congestivă și edeme la gambiere.

TABLOU CLINIC

În IA cronică severă se constată pulsații ale întregului corp și ale capului la fiecare sistolă, iar distensia bruscă urmată de colapsul rapid al arterelor sunt ușor de observat. Examinarea ar trebui orientată către detectarea afecțiunilor care predispun la IA, cum ar fi sindromul Marfan, spondilita anchilozantă și DSV.

Pulsul arterial

Semne caracteristice pentru IA liberă sunt pulsul rapid de tip „ciocan cu apă“, care colapsează brusc pe măsură ce presiunea arterială scade rapid în ultima parte a sistolei și în cursul diastolei (puls Corrigan) și pulsațiile capilarelor, adică alternanța între congestie și paloare la nivelul tegumentului de la rădăcina unghiei unde se aplică presiune (puls Quincke). Un zgomot puternic (ca o bubuitură) poate fi auzit în dreptul arterelor femurale (semn Traube), iar un suflu du-te vino (semn Duroziez) este audibil dacă artera femurală este comprimată ușor cu stetoscopul.

Presiunea pulsului arterial este crescută, cu creșterea presiunii sistolice (uneori până la 300 mmHg) și scăderea presiunii diastolice. Măsurarea cu sfingomanometrul a presiunii diastolice poate fi complicată de faptul că zgomotele diastolice sunt decelabile chiar și când manșeta aparatului este complet dezumflată. Însă valoarea presiunii la momentul atenuării zgomotelor Korotkoff (faza IV) corespunde în general în măsură destul de mare cu presiunea diastolică intraarterială adevărată. Pe măsură ce boala progresează și presiunea telediastolică VS crește, presiunea diastolică poate crește de asemenea, deoarece presiunea diastolică aortică nu poate scădea sub valoarea presiunii telediastolice VS. Din același motiv, IA acută severă poate fi însoțită doar de mărirea ușoară a presiunii pulsului. Astfel de pacienți sunt în mod invariabil tahicardici, deoarece frecvența cardiacă se mărește în încercarea de conservare a DC.

Palparea

La pacienții cu IA cronică severă, impulsul VS este amplu și deplasat lateral și inferior. Expansiunea sistolică și retracția diastolică a apexului sunt proeminente. De-a lungul marginii stângi a sternului se palpează frecvent un freamăt diastolic, iar adeseori în incizura suprasternală se poate palpa un freamăt sistolic care se transmite ascendent de-a lungul arterelor carotide. Freamătul sistolic și suflul asociat nu indică întotdeauna coexistența SA. La mulți pacienți cu IA pură sau cu asociere între SA și IA, pulsul arterial carotidian este bisferiens, adică este compus din două valori maxime succesive ale presiunii (Fig. 9-2D).

Auscultația

La pacienții cu IA severă, zgomotul de închidere a valvei aortice (A_2) este de obicei absent. Un zgomot S_3 și unul de ejecție sistolică sunt frecvent audibile, iar ocazional un zgomot S_4 poate fi de asemenea perceput. Suflul de IA cronică este în mod tipic un suflu diastolic aspirat cu tonalitate înaltă și decrescendo, având intensitate maximă în al treilea spațiu intercostal de-a lungul marginii stângi a sternului (Fig. 9-4B). La pacienții cu IA ușoară, acest suflu are durată scurtă, însă, pe măsură ce severitatea crește, suflul devine în general mai intens și mai lung, iar în final devine holosistolic. Suflurile slabe se percep cel mai bine cu diafragma stetoscopului și pacientul aplecat spre anterior și efectuând apnee după expirație forțată. La pacienți în cazul cărora IA este cauzată de o afecțiune valvulară primară, suflul diastolic are de obicei intensitate mai mare de-a lungul marginii stângi a sternului comparativ cu marginea dreaptă. Însă când suflul se auscultă mai bine de-a lungul marginii drepte a sternului, acest aspect sugerează că IA este cauzată de dilatația anevrismală a rădăcinii aortice. Suflurile diastolice cu caracter muzical sugerează eversiunea unei cuspe aortice, care vibrează în fluxul de sânge regurgitat.

În IA izolată se auscultă frecvent un suflu de ejecție mezosistolic. În general, acesta este perceput cel mai bine la baza cordului și se transmite de-a lungul vaselor carotide. Acest murmur poate fi uneori foarte puternic, fără a indica însă prezența unei obstrucții aortice. Un al treilea suflu, auzit frecvent la pacienți cu IA severă, este suflul Austin Flint, un suflu mezodiastolic cu intensitate scăzută, tonalitate joasă și caracter de uruitură. Este produs probabil de deplasarea diastolică a foiței valvulare mitrale anterioare de către jetul de sânge regurgitat; nu pare să fie asociat cu obstrucție mitrală semnificativă. Caracteristicile auscultatorii ale IA se intensifică după strângerea pumnului, manevră care mărește rezistența vasculară sistemică.

În IA acută severă, mărirea presiunii telediastolice VS poate conduce la închiderea precoce a valvei mitrale,

apariţia unui suflu mezodiastolic, scăderea în intensitate până la dispariţie a zgomotului S_1, mărirea abia sesizabilă a presiunii pulsului şi apariţia unui suflu diastolic scurt şi slab de IA.

INVESTIGAŢII PARACLINICE

ECG

La pacienţi cu IA cronică severă devin evidente semnele de hipertrofie VS (Cap. 11). În plus, aceşti pacienţi prezintă frecvent subdenivelare a segmentului ST şi inversia undei T în derivaţiile I, aVL, V_5 şi V_6 („suprasolicitare VS"). Devierea la stânga a axei şi/sau prelungirea QRS denotă afectare miocardică difuză, asociate în general cu zone de fibroză şi fiind de obicei un semn de prognostic negativ.

Ecocardiograma

Amplitudinea şi viteza de mişcare ale peretelui ventricular sunt normale sau chiar supranormale, până când contractilitatea miocardică scade. O constatare caracteristică este fluturarea rapidă (cu frecvenţă înaltă) a foiţei valvulare mitrale anterioare, produsă de impactul acesteia cu jetul de regurgitare. Ecocardiografia este utilă şi pentru determinarea cauzei IA, prin identificarea dilataţiei inelului aortic sau a disecţiei de rădăcină aortică (Fig. 12-3). Mai pot fi observate îngroşarea şi eşecul de coaptare ale foiţelor valvulare. Ecocardiografia Doppler color are sensibilitate foarte înaltă pentru detectarea IA, fiind utilă pentru evaluarea severităţii acesteia. IA severă este definită ca jet central ce depăşeşte 65% din tractul de eflux al ventriculului stâng, volum sangvin regurgitat ≥ 60 mL/bătaie, fracţie de regurgitare ≥ 50% şi inversare diastolică a fluxului în segmentul proximal al aortei toracice descendente. Profilul Doppler continuu ilustrează decelerarea rapidă la pacienţii cu IA acută severă, cauzată de mărirea rapidă a presiunii diastolice VS. Ecocardiografia bidimensională repetată este utilă pentru evaluarea performanţei VS şi detectarea disfuncţiei miocardice progresive.

Radiografia toracică

În caz de IA cronică severă, apexul este deplasat descendent şi către stânga pe imaginile frontale. În incidenţă oblică (anterioară stângă) şi laterală, VS apare deplasat posterior şi în dreptul coloanei vertebrale. Când IA este cauzată de afectarea primară a rădăcinii aortei, se poate observa dilataţia anevrismală a aortei şi aorta poate ocupa spaţiul retrosternal pe imaginile de profil. Ecocardiografia şi angiografia CT sunt metode mai sensibile decât radiografia toracică în ceea ce priveşte detectarea dilataţiei rădăcinii aortice.

Cateterizarea cardiacă şi angiografia

Când este necesar, cateterizarea cordului stâng şi drept, cu aortografie cu contrast, poate oferi informaţii precise despre magnitudinea regurgitării şi starea funcţională a VS. La pacienţi selectaţi, angiografia coronariană se efectuează de rutină înainte de tratamentul chirurgical.

℞ Tratament: INSUFICIENŢA AORTICĂ

(Fig. 20-6)

INSUFICIENŢA AORTICĂ ACUTĂ Pacienţii cu IA acută severă răspund la administrare intravenoasă de diuretice şi vasodilatatoare (de exemplu, nitroprusiat de sodiu), dar situaţia se stabilizează doar pentru scurt timp şi operaţia este indicată de urgenţă. Folosirea unui balon intraaortic de contrapulsaţie este contraindicată. Este bine ca beta-blocantele să fie evitate, pentru a nu reduce suplimentar DC şi frecvenţa cardiacă, deoarece astfel se creează proporţional mai mult timp pentru ca regurgitarea diastolică să se producă. Tratamentul de elecţie este cel chirurgical.

INSUFICIENŢA AORTICĂ CRONICĂ Primele simptome (dispnee şi intoleranţă la efort) răspund la tratamentul cu diuretice, iar vasodilatatoarele (IECA, blocante dihidropiridinice ale canalelor de calciu sau hidralazină) pot fi de asemenea utile. Ulterior intervenţia chirurgicală poate fi efectuată în circumstanţe mai controlate. Folosirea vasodilatatoarelor pentru a prelungi faza compensată a IA cronice severe înainte de debutul simptomelor sau de apariţia disfuncţiei VS este mai controversată. Consensul experţilor este puternic în ceea ce priveşte necesitatea de a controla presiunea sangvină (obiectivul fiind atingerea unei valori < 140 mmHg) la pacienţii cu IA cronică, iar vasodilatatoarele reprezintă un prim tratament antihipertensiv excelent. La astfel de pacienţi un control adecvat este dificil de atins, din cauza volumului bătaie crescut. Aritmiile cardiace şi infecţiile sistemice sunt greu tolerate de pacienţii cu IA severă şi trebuie tratate prompt şi viguros. Deşi nitroglicerina şi nitraţii cu durată lungă de acţiune nu sunt la fel de utili pentru ameliorarea anginei pe cât sunt la pacienţii cu boală cardiacă ischemică, tratamentul cu aceşti agenţi merită încercat. Pacienţii cu aortită sifilitică ar trebui să primească un tratament complet cu penicilină. Beta-blocantele sunt eficace pentru încetinirea vitezei de dilataţie a rădăcinii aortice la pacienţi tineri cu sindrom Marfan şi rădăcină aortică dilatată, cu sau fără IA. Pacienţii cu IA severă ar trebui să evite exerciţiile izometrice.

TRATAMENT CHIRURGICAL Când se ia decizia cu privire la indicaţia şi momentul optim pentru tratament chirurgical, trebuie avute în vedere două aspecte: (1) pacienţii cu IA severă nu devin de obicei simptomatici decât *după* dezvoltarea disfuncţiei miocardice şi (2) când este întârziat prea mult (întârzierea fiind definită ca interval > 1 an de la debutul simptomelor sau al disfuncţiei VS), tratamentul chirurgical nu restaurează funcţia normală a VS. Prin urmare, la pacienţi cu IA cronică severă, monitorizarea clinică atentă şi evaluarea neinvazivă prin ecocardiografie la intervale de aproximativ 6 luni sunt necesare pentru a putea realiza intervenţia chirurgicală la momentul optim, adică

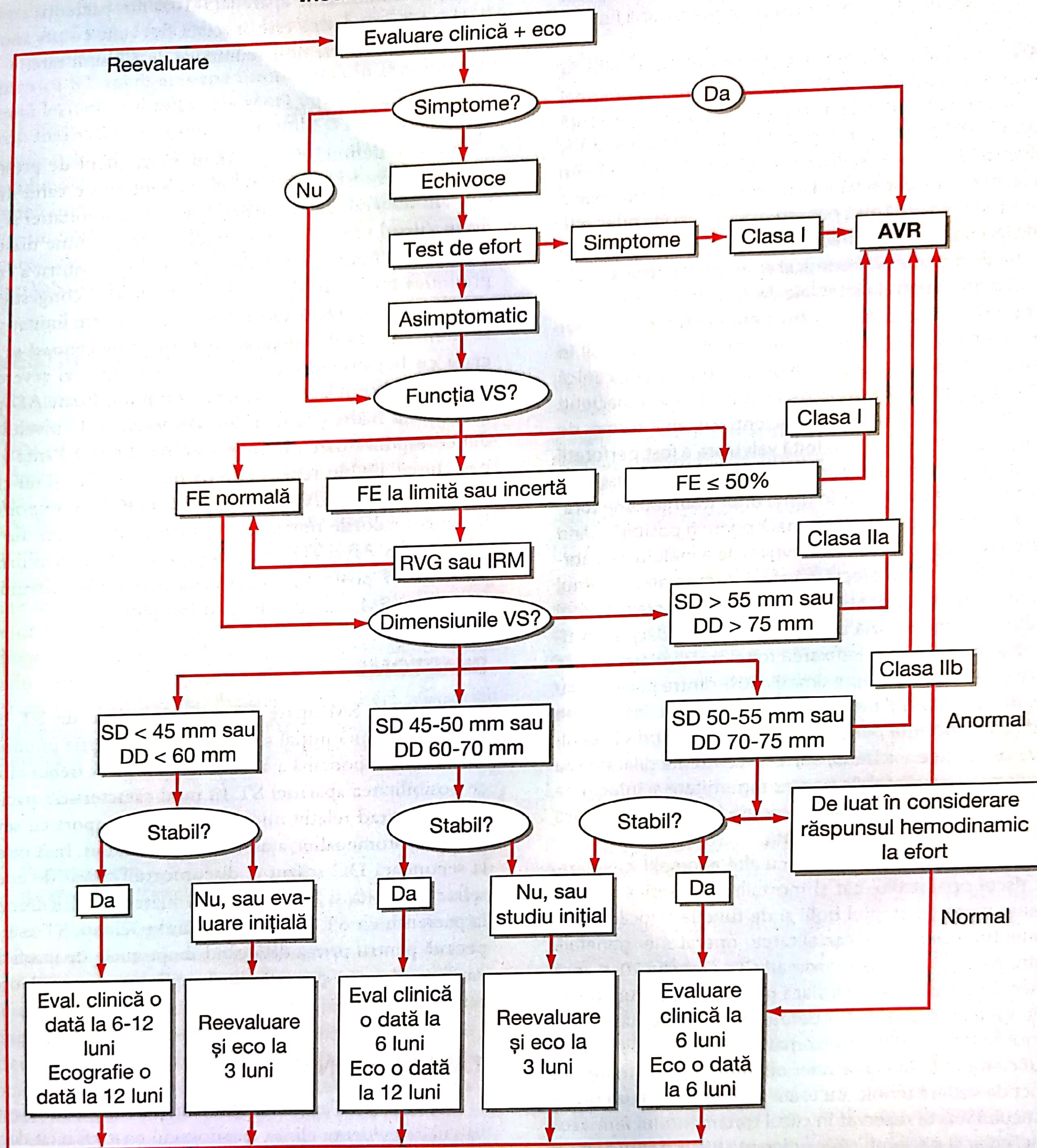


FIGURA 20-6
Strategie terapeutică pentru pacienții cu insuficiență aortică cronică severă. Angiografia coronariană ar trebui efectuată de rutină înainte de operație, după cum este determinat în funcție de vârstă, simptome și factori de risc coronarieni. Cateterizarea cardiacă și angiografia sunt de asemenea utile când există discordanță între constatările clinice și cele ecocardiografice. Atributul „stabil" se referă la stabilitatea măsurătorilor ecocardiografice. În unele centre, monitorizarea repetată ar putea fi efectuată prin ventriculografie cu radionuclizi (RVG, en. radionuclide ventriculography) sau imagistică prin rezonanță magnetică (IRM) în loc de ecocardiografie (eco), practicate în scopul evaluării volumului ventricular stâng (VS) și a funcției sistolice a VS. AVR, înlocuire a valvei aortice; DD, dimensiune telediastolică; FE, fracție de ejecție; eval, evaluare; SD, dimensiune telesistolică. *(Modificat după Bonow et al.)*

după debutul disfuncției VS, dar *înainte* de apariția simptomelor severe. Operația poate fi amânată atât timp cât pacientul rămâne asimptomatic și continuă să aibă funcție VS normală.

AVR este indicată pentru tratamentul IA severe la pacienți simptomatici, indiferent de nivelul funcțional al VS. În general, operația ar trebui efectuată la pacienții asimptomatici cu IA severă și disfuncție progresivă a VS, definită ca FEVS < 50% și diametru telesistolic VS > 55 mm sau volum telesistolic > 55 mL/m^2 sau diametru diastolic > 75 mm. Diametre mai mici pot reprezenta praguri adecvate la indivizi cu statură mai mică. Pacienții cu IA severă și fără indicație de tratament chirurgical ar trebui monitorizați clinic și ecocardiografic la intervale de 3-12 luni.

Opțiunile chirurgicale pentru tratamentul afecțiunilor valvei și ale rădăcinii aortice s-au înmulțit considerabil în cursul ultimului deceniu. AVR folosind o proteză mecanică sau tisulară potrivită este în general necesară la pacienți cu IA reumatică și la mulți pacienți cu alte forme de insuficiență. Rareori, când o foiță valvulară a fost perforată în cursul endocarditei infecțioase sau smulsă din inserțiile de la nivelul inelului aortic în urma unor traumatisme toracice, repararea chirurgicală primară poate fi posibilă. Când IA este secundară dilatației anevrismale a inelului și a aortei ascendente și nu afectării valvulare primare, volumul de sânge regurgitat poate fi redus prin îngustarea inelului valvular sau prin excizia unei porțiuni din rădăcina aortică fără a înlocui valva. Refixarea foițelor valvulare aortice native este posibilă la aproximativ 50% dintre pacienții cu IA acută în contextul disecției aortice de tip A. Însă în alte condiții, insuficiența poate fi eliminată numai prin înlocuirea valvei aortice, excizarea aortei ascendente dilatate sau anevrismale responsabile pentru regurgitare și înlocuirea acesteia cu o grefă. Această procedură formidabilă implică un risc mai mare decât AVR izolată.

La fel ca în cazul pacienților cu alte anomalii valvulare, atât riscul operatoriu, cât și mortalitatea tardivă depind în mare parte de stadiul bolii și de funcția miocardică la momentul operației. Mortalitatea operatorie generală pentru AVR izolată este aproximativ 3% (Tabelul 20-3). Însă pacienții cu hipertrofie cardiacă marcantă și disfuncție VS prelungită au mortalitate operatorie de aproximativ 10% și mortalitate tardivă aproximativ 5% anual din cauza insuficienței VS, în ciuda unei operații satisfăcătoare din punct de vedere tehnic. Cu toate acestea, din cauza prognosticului foarte rezervat în cazul tratamentului farmacologic, chiar și pacienții cu insuficiență VS ar trebui luați în considerare pentru operație.

Pacienții cu IA acută severă necesită tratament chirurgical prompt, care poate fi salvator.

STENOZA TRICUSPIDIANĂ

ST, mult mai puțin prevalentă decât SM în America de Nord și Europa de Vest, are în general etiologie reumatică și este mai frecventă la femei decât la bărbați. Nu apare ca leziune izolată și de obicei se asociază cu SM. ST semnificativă hemodinamic apare la 5-10% din pacienții cu SM severă; ST reumatică este asociată frecvent cu un anumit grad de IT. Cauzele non-reumatice de ST sunt rare.

FIZIOPATOLOGIE

ST este definită de apariția unui gradient de presiune diastolic între AD și VD. Acest gradient crește când fluxul sangvin transvalvular se mărește în cursul inspirației și scade în cursul expirației. Un gradient de presiune diastolic mediu de 4 mmHg este suficient de obicei pentru a crește presiunea medie în AD la valori care produc congestie venoasă sistemică. Dacă aportul de sodiu nu este limitat și nu se administrează diuretice, această congestie venoasă se asociază cu hepatomegalie, ascită și edem, uneori severe. La pacienții în ritm sinusal, unda *a* corespunzătoare AD poate fi foarte înaltă și uneori ajunge aproape de nivelul undei corespunzătoare presiunii sistolice din VD. Panta *y* este prelungită. DC în repaus este de obicei scăzut și nu crește în cursul efortului. Valoarea scăzută a DC este responsabilă pentru valorile normale sau doar ușor crescute ale presiunii în AS, AP și VD, în ciuda prezenței SM. Prin urmare, prezența ST poate masca particularitățile hemodinamice și clinice ale SM, care de obicei o însoțește.

SIMPTOME

Deoarece SM apare în general înainte de ST, mulți pacienți prezintă inițial simptome de congestie pulmonară. Ameliorarea spontană a acestor simptome ar trebui să indice posibilitatea apariției ST. În mod caracteristic, pacienții acuză un grad relativ mic de dispnee în raport cu severitatea hepatomegaliei, a ascitei și a edemului. Însă oboseala secundară DC scăzut și disconfortul cauzat de edemul refractar, ascita și hepatomegalia marcantă sunt frecvente la pacienții cu ST și/sau IT. La unii pacienți, ST este suspectată pentru prima dată când simptomele de insuficiență cardiacă dreaptă persistă după realizarea unei valvotomii mitrale adecvate.

TABLOU CLINIC

Deoarece ST apare de obicei în prezența altor afecțiuni valvulare evidente clinic, diagnosticul poate fi ratat dacă nu este luat în considerare și căutat în mod explicit. ST severă se asociază cu congestie hepatică marcantă, care frecvent conduce la ciroză, icter, malnutriție severă, anasarcă și ascită. Sunt prezente hepatomegalie congestivă și – în cazurile de boală tricuspidiană severă – splenomegalie. Venele jugulare sunt destinse, iar la pacienții în ritm sinusal pot fi înregistrate uneori unde *a* gigantice. Undele *v* sunt mai puțin pronunțate și, deoarece obstrucția tricuspidiană împiedică golirea AD în cursul diastolei, panta *y* este prelungită. La pacienții în ritm sinusal pot fi percepute uneori pulsații presistolice puternice ale ficatului mărit.

La auscultație, un clacment de deschidere al valvei tricuspidiene poate uneori fi perceput la aproximativ 0,06 secunde după închiderea valvei pulmonare. Suflul diastolic de ST are multe dintre calitățile suflului diastolic de SM, iar pentru că ST apare aproape întotdeauna în prezența SM, această leziune mai puțin frecventă poate fi trecută cu vederea. Însă suflul tricuspidian se aude cel mai bine în general de-a lungul porțiunii inferioare a marginii stângi a sternului și deasupra procesului xifoidian și are intensitate maximă în presistolă la pacienții cu ritm sinusal. Suflul de ST se intensifică în cursul inspirației și scade în intensitate în cursul expirației și mai ales în cursul fazei de efort a manevrei Valsalva, când fluxul sangvin tricuspidian se reduce.

INVESTIGAȚII PARACLINICE

Caracteristicile ECG ale dilatației AD (Fig. 11-8) includ unde P înalte și ascuțite în DII, precum și unde P ample în V_1. Absența semnelor ECG de hipertrofie ventriculară dreaptă (HVD) la un pacient cu insuficiență cardiacă dreaptă considerat a avea SM ar trebui să sugereze asocierea bolii valvulare tricuspidiene. Radiografia toracică la pacienți cu ST asociată cu SM arată proeminența AD și a venei cave superioare, fără dilatație pronunțată a AP și cu semne mult mai puțin pronunțate de congestie vasculară pulmonară comparativ cu tabloul din SM izolată. La ecocardiografie, valva tricuspidă apare îngroșată și are formă de dom în cursul diastolei; gradientul transvalvular poate fi estimat prin ecocardiografie Doppler. ETT oferă informații suplimentare despre structura și funcția valvei mitrale, dimensiunile și funcția VS și VD și presiunea în AP.

℞ Tratament: STENOZA TRICUSPIDIANĂ

Pacienții cu ST prezintă în general congestie venoasă marcantă; în perioada preoperatorie se recomandă restricție a aportului de sare, repaus la pat și tratament diuretic. Această perioadă de pregătire poate diminua congestia hepatică și astfel ameliora funcția hepatică suficient de mult încât riscurile operatorii – în special sângerarea – sunt diminuate. Corectarea chirurgicală a ST ar trebui efectuată – preferabil la momentul valvotomiei mitrale sau MVR – la pacienții cu ST moderată sau severă care au gradient de presiune diastolic mediu mai mare de circa 4 mmHg și suprafață a orificiului tricuspidian < 1,5-2,0 cm². ST este aproape întotdeauna însoțită de IT semnificativă. Tratamentul chirurgical poate permite ameliorarea substanțială a funcției valvei tricuspidiene. Dacă repararea nu poate fi efectuată, valva tricuspidă trebuie înlocuită cu o proteză, preferabil cu o valvă bioprostetică de mari dimensiuni. Valvele mecanice de la nivel tricuspidian sunt mai predispuse la complicații tromboembolice decât când sunt folosite în alte poziții.

INSUFICIENȚA TRICUSPIDIANĂ

De cele mai multe ori, IT este funcțională și secundară dilatației marcante a inelului tricuspidian. IT funcțională poate complica hipertrofia VD indiferent de etiologie, inclusiv cea cauzată de infarcte de perete inferior care implică VD. Apare frecvent în stadiile avansate ale insuficienței cardiace cauzate de afectarea reumatică sau congenitală a cordului și însoțite de hipertensiune pulmonară severă (presiune sistolică în artera pulmonară > 55 mmHg), precum și în cardiopatia ischemică și cardiomiopatia dilatativă. Este parțial reversibilă dacă hipertensiunea pulmonară poate fi controlată. Reumatismul articular acut poate cauza IT organică (primară), adeseori asociată cu ST. Alte cauze de IT sunt infarctul de mușchi papilari VD, prolapsul de valvă tricuspidă, cardiopatia din sindromul carcinoid, fibroza endomiocardică, endocardita infecțioasă și traumatismele. Mai rar, IT este cauzată de deformarea congenitală a valvei tricuspide și apare în asociere cu defecte ale canalului atrioventricular, precum și în malformația Ebstein a valvei tricuspide (Cap. 19). IT apare de asemenea în cele din urmă la pacienții tratați prin stimulare cronică la nivelul apexului VD.

La fel ca în cazul ST, caracteristicile clinice ale IT sunt determinate în principal de congestia venoasă sistemică și reducerea DC. Odată cu apariția IT la pacienți cu hipertensiune pulmonară, simptomele de congestie pulmonară se atenuează, însă manifestările clinice ale insuficienței cardiace drepte se intensifică. Acestea includ distensie a venelor gâtului (cu unde v proeminente și pantă y pronunțată), hepatomegalie marcantă, ascită, efuziuni pleurale, edeme, pulsații sistolice ale ficatului și reflux hepatojugular pozitiv. Constatări caracteristice sunt prezența unei pulsații VD de-a lungul marginii stângi a sternului și decelarea unui suflu holosistolic aspirativ în partea inferioară a marginii stângi a sternului, care se intensifică în cursul inspirației și se atenuează la expirație sau în cursul manevrei Valsalva (semnul Carvallo); de obicei FA este prezentă.

ECG-ul arată de obicei modificări caracteristice pentru leziunea responsabilă de hipertrofia VD care conduce la IT, cum ar fi IM de perete inferior sau HVD severă. Ecocardiografia poate fi utilă prin evidențierea dilatării VD și a foițelor valvulare care prolabează, sunt excesiv de flexibile, sunt fibrozate ori deplasate; diagnosticul de IT poate fi stabilit prin ecocardiografie Doppler color, iar severitatea bolii este estimată prin examinare Doppler (Fig. 12-4). IT severă este însoțită de inversarea sistolică a fluxului venos hepatic. Monitorizarea Doppler continuă este utilă și pentru estimarea presiunii în AP. Radiografia toracică evidențiază de obicei dilatația AD și VD.

La pacienți cu IT severă, DC este de obicei mult scăzut și pe traseul presiunii AD nu se înregistrează pantă x în prima parte a sistolei, dar se observă o undă c-v proeminentă cu pantă y pronunțată. Presiunile telediastolice medii în AD și VD sunt de obicei crescute.

℞ **Tratament:**
INSUFICIENȚA TRICUSPIDIANĂ

IT izolată, în absența hipertensiunii pulmonare – cum este cea cauzată de endocardită infecțioasă sau traumatisme – este de obicei bine tolerată și nu necesită tratament chirurgical. Într-adevăr, chiar și excizia completă a unei valve tricuspide infectate poate fi bine tolerată timp de mulți ani dacă presiunea în AP este normală. Tratamentul cauzei subiacente a insuficienței cardiace reduce de obicei severitatea IT funcționale prin diminuarea dimensiunilor inelului tricuspidian. La pacienți cu boală valvulară mitrală și IT secundară hipertensiunii pulmonare și hipertrofie VD masivă, corectarea chirurgicală eficace a anomaliei valvulare mitrale conduce la scăderea presiunilor în AP și la reducerea progresivă sau chiar dispariția IT fără a se trata direct valva tricuspidă. Însă recuperarea este mult mai rapidă la pacienți cu IT secundară severă dacă, la momentul intervenției chirurgicale pentru valva mitrală, mai ales dacă există dilatație măsurabilă a inelului valvular tricuspidian, se practică anuloplastie tricuspidiană (în general cu inserția unui inel de plastic), reparare deschisă a valvei tricuspide sau – în rarele situații de boală tricuspidiană organică severă – înlocuirea valvei tricuspide (Tabelul 20-3). În caz de IT severă cu afectare primară a valvei poate fi necesară anuloplastia tricuspidiană sau înlocuirea valvei tricuspide.

BOALA VALVULARĂ PULMONARĂ

Valva pulmonară este afectată de reumatism mult mai rar decât alte valve și este doar rareori sediul endocarditei infecțioase. Cea mai frecventă anomalie *dobândită* a valvei pulmonare este insuficiența secundară dilatației inelului valvular pulmonar ca urmare a hipertensiunii pulmonare severe. Această modificare produce *suflul Graham Steel*, un suflu diastolic aspirativ, decrescendo și cu tonalitate înaltă, localizat de-a lungul marginii stângi a sternului, care este dificil de diferențiat de suflul mult mai frecvent întâlnit cauzat de IA. Insuficiența pulmonară are de obicei semnificație hemodinamică redusă; într-adevăr, extirparea chirurgicală sau distrugerea valvei pulmonare de către endocardită infecțioasă nu produce insuficiență cardiacă decât în prezența hipertensiunii pulmonare severe.

Sindromul carcinoid poate cauza stenoză și/sau insuficiență pulmonară. Insuficiența pulmonară apare aproape întotdeauna la pacienții tratați chirurgical în copilărie pentru repararea tetralogiei Fallot prin reconstrucția tractului de eflux VD. Despre stenoza pulmonară congenitală se discută în Cap. 19.

MONTAREA UNEI PROTEZE VALVULARE

Rezultatele înlocuirii oricărei valve depind în principal de (1) funcția miocardică a pacientului și starea generală medicală la momentul operației, (2) capacitățile tehnice ale echipei operatorii și calitatea îngrijirilor postoperatorii și (3) durabilitatea, caracteristicile hemodinamice și trombogenitatea protezei. Factori de risc pentru mortalitate perioperatorie crescută sunt vârsta avansată, comorbiditățile asociate (de exemplu, afecțiuni pulmonare sau renale, necesarul pentru o intervenție chirurgicală cardiovasculară non-valvulară, diabetul zaharat), precum și disfuncția preoperatorie ridicată și hipertensiunea pulmonară. Complicațiile tardive ale operațiilor de înlocuire valvulară includ scurgeri paravalvulare, episoade tromboembolice, sângerare din cauza tratamentului anticoagulant, deteriorare structurală a protezei și endocardită infecțioasă.

Elementele de care se ține cont la alegerea dintre o valvă bioprostetică (din țesut) și o valvă mecanică artificială sunt similare în cazul substituțiilor la nivel mitral și aortic, precum și în tratamentul leziunilor de tip stenoză, insuficiență sau mixte. Toți pacienții la care s-a realizat înlocuirea oricărei valve cu o proteză mecanică au risc crescut de complicații tromboembolice și trebuie tratați permanent cu anticoagulante, astfel încât au risc crescut de hemoragie. Principalul avantaj al bioprotezelor în raport cu protezele mecanice este absența practic totală a complicațiilor tromboembolice în primele 3 luni după implantare, iar cu excepția pacienților având FA, doar puține astfel de episoade au fost asociate cu utilizarea lor. Principalul dezavantaj al valvelor bioprostetice este deteriorarea lor structurală, a cărei incidență este invers proporțională cu vârsta pacientului. Din cauza acestei deteriorări, protezele trebuie înlocuite în până la 30% dintre cazuri în primii 10 ani și în 50% din cazuri până la 15 ani de la montare. Viteza de deteriorare structurală valvulară este mai mare pentru protezele mitrale decât pentru cele aortice. Acest fenomen poate avea la bază presiunea de închidere mai mare la care este expusă proteza mitrală.

În mod tradițional, protezele mecanice au fost considerate preferabile la pacienții cu vârsta sub 65 de ani care pot lua anticoagulante în mod corect. Bioprotezele au fost recomandate pentru pacienți mai vârstnici (> 65 de ani), care nu aveau alte indicații pentru tratament anticoagulant (de exemplu, FA). Însă recenzii efectuate recent în Statele Unite, reflectate inclusiv în baza de date a Society of Thoracic Surgeons, au ilustrat o tendință clară și progresivă în favoarea implantării de valve bioprostetice la pacienți mai tineri (< 65 de ani). Motivele pentru această tendință includ durabilitate crescută a bioprotezelor de generație mai nouă, risc scăzut la momentul reintervenției chirurgicale, riscurile cumulative crescute ale tratamentului anticoagulant și preferința pacienților pentru evitarea tratamentului anticoagulant. Preferințele pacienților sunt un element de care ar trebui ținut cont în orice decizie privitoare la tipul înlocuirii valvulare. O proteză mecanică este rezonabilă pentru substituție valvulară aortică sau mitrală la pacienți < 65 de ani fără contraindicații pentru terapie anticoagulantă. O bioproteză este la fel de rezonabilă pentru înlocuirea valvei mitrale la pacienți < 65 de ani care aleg această strategie din motive legate de stilul de viață,

înțelegând totodată foarte bine faptul că este foarte probabil ca în timp să fie nevoie de o reintervenție chirurgicală.

Bioprotezele continuă să fie opțiunea de elecție pentru pacienții > 65 de ani, atât pentru valva aortică, cât și pentru cea mitrală. Valvele bioprostetice sunt, de asemenea, indicate pentru femeile care doresc să rămână însărcinate, precum și pentru persoanele care nu doresc să ia anticoagulante sau în cazul cărora anticoagulantele sunt contraindicate. Bioprotezele sunt de mai multe tipuri, precum xenogrefe (de exemplu, valve aortice porcine, pericard bovin crioprezervat), homogrefe (alogrefe) obținute de la cadavre, precum și autogrefe pulmonare transplantate în locul valvei aortice. Înlocuirea cu o homogrefă este tratamentul de elecție pentru înlocuirea valvei aortice afectate de endocardită infecțioasă.

La pacienți fără contraindicații pentru tratament anticoagulant, mai ales la cei sub 65 de ani, folosirea unei proteze mecanice este rezonabilă. Mulți chirurgi optează în prezent pentru proteza St. Jude (o proteză cu disc dublu) pentru înlocuirea valvei aortice și a valvei mitrale, datorită caracteristicilor hemodinamice favorabile și asocierii aparente cu risc mai mic de evenimente tromboembolice.

IMPACTUL GLOBAL AL VALVULOPATIILOR CARDIACE



Din punct de vedere al pericolului pentru sănătatea publică, afecțiunile valvulare cardiace primare se situează cu mult sub boala coronariană, accidente vasculare, hipertensiune arterială, obezitate și diabet zaharat. Cu toate acestea, reprezintă o sursă semnificativă de morbiditate și mortalitate. Reumatismul articular acut (Cap. 26) este cauza dominantă a valvulopatiilor cardiace în țările în curs de dezvoltare. Prevalența acestor afecțiuni a fost estimată a varia de la numai 1,0 per 100 000 de copii de vârstă școlară în Costa Rica până la 150 per 100 000 în China. În unele țări în curs de dezvoltare, cardiopatia reumatică este cauza a 12-65% din internările în spital legate de afecțiuni cardiovasculare și 2-10% din externări. Prevalența și mortalitatea variază de la o comunitate la alta, chiar și în cadrul aceleiași țări, în funcție de gradul de aglomerare și disponibilitatea resurselor medicale și a programelor populaționale pentru detectarea și tratamentul faringitei cauzate de streptococi de grup A. În regiunile defavorizate din punct de vedere economic, cu climat tropical și subtropical (în special pe subcontinentul Indian), America Centrală și Orientul Mijlociu, valvulopatiile reumatice progresează mai rapid decât în țările mai dezvoltate și cauzează frecvent simptome la pacienți sub 20 de ani. Această evoluție accelerată poate fi secundară infecțiilor repetate cu tulpini mai virulente de streptococi reumatogeni.

ST, o leziune valvulară relativ rară în America de Nord și Europa de Vest, este mai frecventă în regiunile cu climat tropical și subtropical, în special în Asia de Sud și America Latină.

În anul 2000, mortalitatea mondială prin cardiopatie reumatică a fost aproximativ 5,5 la 100 000 de locuitori (n = 332 000), valorile cele mai mari fiind raportate în Asia de Sud-Est. Deși au existat raportări despre epidemii izolate recente de infecții streptococice în America de Nord, valvulopatiile cardiace în țările dezvoltate sunt cauzate în general de procese degenerative sau inflamatorii care produc îngroșare, calcificare și disfuncție valvulară. Prevalența valvulopatiilor cardiace crește cu vârsta. Valvulopatiile cardiace stângi importante din punct de vedere clinic afectează până la 12-13% dintre adulții peste 75 de ani.

Incidența endocarditei infecțioase (Cap. 25) a crescut odată cu îmbătrânirea populației, folosirea pe scară tot mai mare a grefelor vasculare și a dispozitivelor intracardiace, apariția unor microorganisme mai virulente și rezistente la multiple medicamente și creșterea epidemică a prevalenței diabetului zaharat. Endocardita infecțioasă a devenit o cauză frecventă de insuficiență valvulară acută.

Bicuspidia aortică afectează până la 1-2% din populație, iar un număr tot mai mare de copii care supraviețuiesc malformațiilor congenitale cardiace sunt diagnosticați mai târziu în viață cu disfuncție valvulară. În ultimii ani s-au înregistrat ameliorări semnificative ale rezultatelor intervențiilor chirurgicale, cu perfectarea progresivă a unor tehnici relativ puțin invazive. Sunt în curs de evaluare procedurile chirurgicale de înlocuire sau reparare percutanată a valvelor cardiace.

BIBLIOGRAFIE

BONOW R. O. et al.: ACC/AHA 2006 Guidelines for the management of patients with valvular heart disease: Executive summary. *Circulation* 114:450, 2006.

COATS L., BONHOEFFER P.: New percutaneous treatments for valve disease. *Heart* 93:639, 2007.

ENRIQUEZ-SARANO M.TAJIK A. J.: Aortic regurgitation. *N Engl J Med* 351:1539, 2004.

HARA H. et al.: Percutaneous balloon aortic valvuloplasty revisited: Time for a renaissance? *Circulation* 115:e334, 2007.

NKOMO V. T. et al.: Burden of valvular heart diseases: A populationbased study. *Lancet* 368:1005, 2006.

OTTO C. M. (ed.): *Valvular Heart Disease,* 2d ed. Philadelphia, Saunders, 2003.

OTTO C. M., BONOW R. O.: Valvular heart disease, in P Libby et al. (eds): *Braunwald's Heart Disease*, 8th ed. Philadelphia, Saunders, 2008.

PELLIKKA P. A. et al.: Outcome of 622 adults with asymptomatic, hemodynamically significant aortic stenosis during prolonged follow-up. *Circulation* 111:3290, 2005.

QUERE J. P. et al.: Influence of left ventricular preoperative contractile reserve on postoperative ejection fraction in low-gradient aortic stenosis. *Circulation* 113:1738, 2006.

ROSENHEK R. et al.: Outcome of watchful waiting in asymptomatic severe mitral regurgitation. *Circulation* 113:2238, 2006

SOCIETY OF THORACIC SURGEONS: STS Adult Cardiovascular National Surgery Database-Fall 2005 executive summary. Disponibil la *http://www.sts.org/documents/pdf/STS-Executive-SummaryFall2005.pdf*

SOCIETY OF THORACIC SURGEONS: STS national database risk calculator. Disponibil la *http://www.sts.org/sections/stsnational-database/riskcalculator/*

WILSON W. et al. Prevention of infective endocarditis. Guidelines from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. Published April 2007, at *http://circ.ahajournals.org.*

WORLD HEALTH ORGANIZATION: WHO expert consultation on rheumatic fever and rheumatic heart disease. Geneva, Switzerland, WHO technical report series: 923, 2001.

CAPITOLUL 21

CARDIOMIOPATIA ȘI MIOCARDITA

Joshua Wynne ■ Eugene Braunwald

Cardiomiopatiile sunt o grupă de boli care afectează în principal miocardul și *nu* sunt consecința unor anomalii congenitale sau anomalii dobândite valvulare, hipertensive, coronariene sau pericardice. Fibroza miocardică difuză care însoțește cicatricele miocardice multiple produse de infarctele miocardice poate afecta funcția ventriculului stâng (VS) și este numită frecvent *cardiomiopatie ischemică*. Folosirea colocvială a termenului *cardiomiopatie* ar trebui evitată; în schimb, acest termen ar trebui limitat pentru a desemna o afecțiune care afectează *primar* miocardul.

Sunt recunoscute două forme fundamentale de cardiomiopatie: (1) un tip primar, care include bolile cardiace care afectează predominant miocardul și/sau cardiomiopatia de etiologie necunoscută și (2) un tip secundar, care include afecțiuni miocardice de etiologie cunoscută sau asociate cu o boală sistemică precum amiloidoză sau consum cronic de etanol (**Tabelul 21-1**). În multe cazuri stabilirea unui diagnostic etiologic specific nu este posibilă, astfel încât este adeseori dezirabil a clasifica cardiomiopatiile în unul din trei tipuri morfologice (dilatativă, restrictivă sau hipertrofică), pe baza diferențelor în ceea ce privește fiziopatologia și prezentarea clinică (**Fig. 21-1**; **Tabelele 21-2** și **21-3**). La anumiți pacienți, două dintre aceste tipuri pot fi prezente simultan sau secvențial. Un aspect important care trebuie luat în considerare este dacă o anumită cardiomiopatie (primară sau secundară) are sau nu o bază genetică.

CARDIOMIOPATIA DILATATIVĂ

Aproximativ unul din trei cazuri de insuficiență cardiacă congestivă (ICC, Cap. 17) sunt cauzate de cardiomiopatie dilatativă (CMD). Funcția VS și/sau VD este afectată, ceea ce conduce la dilatație cardiacă progresivă (remodelare). Simptomele de insuficiență cardiacă (IC) apar de obicei doar după desfășurarea, un anumit timp (luni sau chiar ani), a procesului de remodelare.

Deși în multe cazuri nu există o etiologie clară, CMD este familială sau este consecința leziunilor miocardice produse de diverși agenți cunoscuți sau necunoscuți de tip infecțios, metabolic sau toxic. CMD poate fi consecința tardivă a unei miocardite virale acute (vezi mai jos), posibil

TABELUL 21-1

CLASIFICAREA CARDIOMIOPATIILOR

AFECTARE MIOCARDICĂ PRIMARĂ	
Idiopatică (D, R, H)	
Familială (D, R, H)	
Boală endomiocardică eozinofilică (R)	
Fibroză endomiocardică (R)	
AFECTARE MIOCARDICĂ SECUNDARĂ	
Infecțioasă (D)	Boli de țesut conjunctiv (D)
Miocardită virală	Lupus eritematos sistemic
Miocardită bacteriană	Poliarterită nodoasă
Miocardită fungică	Artrită reumatoidă
Miocardită cu protozoare	Scleroză sistemică progresivă
Miocardită cu metazoare	Dermatomiozită
Miocardită cu spirochete	Infiltrații și granuloame (R, D)
Miocardită cu rickettsii	Amiloidoză
Metabolică (D)	Sarcoidoză
Boli de stocare ereditare (D, R)	Cancer
Boala stocării de glicogen	Neuromusculară (D)
Mucopolizaharidoze	Distrofie musculară
Hemocromatoză	Distrofie miotonică
Boală Fabry	Ataxie Friedreich (H, D)
Deficiențe (D)	Sensibilitate și reacții toxice (D)
Electroliți	Alcool
Nutritive	Radiații
	Medicamente
	Cardiomiopatie peripartum

Notă: Manifestările clinice principale ale fiecărei grupe etiologice sunt desemnate prin D (dilatativă), R (restrictivă) sau H (hipertrofică).
Sursă: adaptat după WHO/ISFC task force report on the definition and classification of cardiomyopathies, 1980 and 1995.

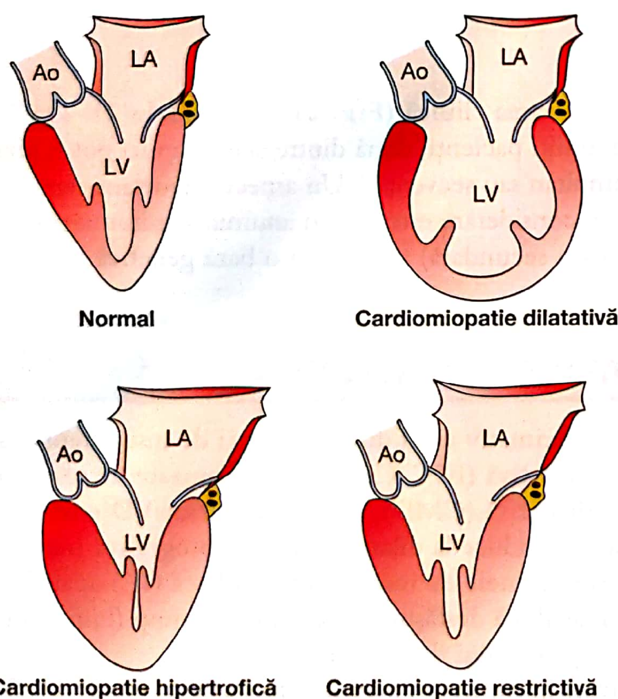


FIGURA 21-1
Desen în care sunt comparate clasele morfologice de cardiomiopatie. Ao, aortă. LA, atriu stâng. LV, ventricul stâng. *(După B. F. Waller: J Am Soc Echocardiogr 1:4, 1988.)*

TABELUL 21-2

CLASIFICAREA CLINICĂ A CARDIOMIOPATIILOR

1. Dilatativă: dilatație ventriculară stângă și/sau dreaptă, disfuncție sistolică, insuficiență cardiacă congestivă, aritmii, emboli.
2. Restrictivă: fibroză endomiocardică sau infiltrare miocardică determinând restricția umplerii ventriculului stâng și/sau drept.
3. Hipertrofică: hipertrofie neproporțională a ventriculului stâng, care în mod tipic implică septul mai mult decât peretele liber, cu sau fără gradient de presiune sistolic intraventricular; de obicei, afectează ventriculul stâng nedilatat.

mediată parțial prin mecanism imunologic. Deși CMD poate apărea la orice vârstă, de cele mai multe ori devine manifestă clinic în decadele a treia sau a patra de viață. O formă reversibilă de CMD este cea cauzată de abuzul de etanol (vezi mai jos), sarcină (vezi mai jos), afecțiuni tiroidiene, consum de cocaină (vezi mai jos) și tahicardie cronică necontrolată.

TABELUL 21-3

EVALUAREA PARACLINICĂ A CARDIOMIOPATIILOR

	DILATATIVĂ	RESTRICTIVĂ	HIPERTROFICĂ
Radiografie toracică	Mărire moderată sau marcantă a siluetei cardiace Hipertensiune venoasă pulmonară	Mărire ușoară a siluetei cardiace	Mărire ușoară sau moderată a siluetei cardiace
Electrocardiogramă	Anomalii ale segmentului ST și ale undei T	Hipovoltaj, tulburări de conducere	Anomalii ale segmentului ST și ale undei T Hipertrofie ventriculară stângă Unde Q anormale
Ecocardiogramă	Dilatație și disfuncție ale ventriculului stâng	Creșterea grosimii peretelui ventricular stâng Funcție sistolică normală sau ușor redusă	Hipertrofie septală asimetrică (ASH) Deplasare sistolică spre anterior (SAM) a valvei mitrale
Studii cu radionuclizi	Dilatație și disfuncție ale ventriculului stâng (RVG)	Funcție sistolică normală sau ușor redusă (RVG)	Funcție sistolică viguroasă (RVG) Defect de perfuzie (^{201}Tl sau technețiu sestamibi)
Cateterizare cardiacă	Dilatație și disfuncție ale ventriculului stâng Creșterea presiunii de umplere pe stânga și frecvent pe dreapta Debit cardiac scăzut	Funcție sistolică normală sau ușor redusă Creșterea presiunii de umplere pe stânga și pe dreapta	Obstrucție dinamică a tractului de eflux ventricular stâng Creșterea presiunii de umplere pe stânga și pe dreapta

Notă: RVG, ventriculogramă cu radionuclizi; ^{201}Tl, taliu 201.

CONSIDERAȚII GENETICE

Între o cincime și o treime dintre pacienți au forme familiale de CMD. Au fost descrise mutații în peste 20 de gene, care se transmit autozomal dominant. Cele mai frecvente sunt mutațiile genelor care codifică proteine sarcomerice, cum ar fi actina α cardiacă, miozina β și α, lanțul greu al α-tropomiozinei și troponinele T, I și C. Se consideră că proteinele anormale produc disfuncție contractilă prin afectarea generării și/sau a transmiterii forței.

Pacienții cu forme genetice de CMD pot avea și miopatii scheletice, în special distrofii musculare Duchenne și Emery-Dreifuss (vezi mai jos). Mutațiile genei care codifică proteina lamină A-C a anvelopei nucleare se transmit de asemenea autozomal dominant; acestea sunt responsabile pentru dezvoltarea CMD asociată cu tulburări de conducere atrioventriculară (AV) și cu alte tulburări electrofiziologice care ar putea cauza moarte subită de etiologie cardiacă (MSC). O boală autozomal recesivă X-linkată cauzată de gena distrofinei apare la bărbați tineri și are evoluție rapidă; la pacienții cu CMD au fost raportate și mutații ale unor gene mitocondriale.

TABLOU CLINIC

Simptomele de ICC stângă și dreaptă se dezvoltă de obicei progresiv (Cap. 17). Unii pacienți au dilatație VS cu luni sau chiar ani înainte de a deveni simptomatici. Deși o durere toracică vagă putea fi prezentă, angina pectorală tipică este neobișnuită și sugerează prezența bolii cardiace ischemice. Poate apărea sincopă secundară aritmiilor și emboliilor sistemice (adeseori cu originea la nivelul unui tromb ventricular).

EXAMINARE FIZICĂ

La pacienții cu ICC există multe tipuri de dilatație cardiacă și manifestări clinice (Cap. 17). La cei cu forme avansate de boală, presiunea pulsului este mică și presiunea venoasă jugulară ridicată. Prezența zgomotelor cardiace trei și patru este frecventă, iar uneori apare insuficiență mitrală sau tricuspidiană.

INVESTIGAȚII PARACLINICE

Radiografia toracică evidențiază mărirea siluetei cardiace secundară dilatației VS, cu toate că adeseori se observă cardiomegalie generalizată. La nivelul câmpurilor pulmonare poate fi observată redistribuirea sângelui în vasele pulmonare și edem interstițial sau – în cazurile avansate – alveolar. Electrocardiograma (ECG) arată frecvent tahicardie sinusală sau fibrilație atrială, aritmii ventriculare, anomalii atriale stângi, hipovoltaj, anomalii difuze nespecifice ale complexului ST-T și uneori tulburări de conducere intraventriculară și/sau AV. Ecocardiografia, tomografia computerizată (CT) și rezonanța magnetică nucleară (RMN) arată dilatație VS, cu pereți normali, ușor îngroșați sau subțiați și

disfuncție sistolică. Concentrația peptidei natriuretice atriale în sânge este de obicei ridicată.

Cateterizarea cardiacă și angiografia coronariană sunt frecvent realizate pentru a exclude cardiopatia ischemică, iar monitorizarea hemodinamică la patul bolnavului este utilă pentru tratamentul pacienților cu decompensare cardiacă acută. Angiografia evidențiază ventriculul stâng dilatat și hipochinezie difuză, adeseori prezentând un grad variabil de insuficiență mitrală. CT diferențiază CMD de boala coronariană proximală, astfel încât reduce necesitatea pentru proceduri invazive. Biopsia endomiocardică transvenoasă nu este necesară de obicei pentru formele idiopatice sau familiale de CMD; însă ar putea fi utilă pentru recunoașterea cardiomiopatiilor secundare, cum ar fi amiloidoza și miocardita acută (vezi mai jos).

℞ Tratament: CARDIOMIOPATIA DILATATIVĂ

Majoritatea pacienților au evoluție nefavorabilă inexorabilă și cei mai mulți dintre ei – în special cei cu vârsta peste 55 de ani – decedează în primii 4 ani de la debutul simptomelor. Pacienții cu ascendență africană au probabilitate mai mare ca boala să progreseze mai rapid către ICC și deces în comparație cu cei de rasă caucaziană. Ameliorarea sau stabilizarea spontană apar la aproximativ un sfert dintre pacienți. Decesul este secundar IC progresive sau tahiaritmiilor ori bradiaritmiilor; MSC reprezintă o amenințare constantă. Există riscul de embolizare sistemică, astfel încât pentru toți pacienții ar trebui luat în considerare tratamentul anticoagulant. Este indicată terapia standard pentru IC, după cum a fost descrisă în Cap. 17. Alcoolul ar trebui evitat din cauza efectelor sale cardiotoxice (vezi mai jos); totodată, se recomandă evitarea blocantelor canalelor de calciu și a antiinflamatoarelor nesteroidiene. Din cauza riscului proaritmic, agenții antiaritmici nu ar trebui prescriși. Terapia de resincronizare cardiacă și montarea unui cardiovertor-defibrilator implantabil (ICD) ar trebui folosite la pacienții cu CMD la fel ca la pacienții cu IC de altă etiologie. În cazul indivizilor cu forme avansate de boală și care sunt refractari la alte terapii, ar trebui luat în considerare transplantul cardiac (Cap. 18).

CARDIOMIOPATIA ALCOOLICĂ

Indivizii care consumă cantități mari (> 90 g/zi) de alcool de-a lungul multor ani dezvoltă un tablou clinic similar cu formele idiopatice sau familiale de CMD. Riscul de apariție a cardiomiopatiei este parțial determinat genetic. Un polimorfism al genei care codifică alcool dehidrogenaza (*ALDH2*2*) – enzima care metabolizează alcoolul, precum și forma DD a genei enzimei de conversie a angiotensinei (*ECA*), sunt elemente care cresc predilecția pentru apariția cardiomiopatiei alcoolice. Pacienții cu cardiomiopatie alcoolică avansată și ICC severă au prognostic rezervat, în special când continuă să consume alcool; mai puțin de un sfert dintre acești pacienți supraviețuiesc 3 ani. Tratamentul constă din abstinență, care oprește progresia sau chiar inversează evoluția bolii.

O a doua formă de prezentare a cardiotoxicității alcoolului este la indivizi fără IC manifestă care prezintă tahiaritmii supraventriculare sau ventriculare recurente. Această formă este numită *sindromul inimii de vacanță* și apare în mod tipic după un consum abuziv de etanol; cea mai frecventă manifestare este fibrilația atrială, urmată de flutter atrial și de depolarizări ventriculare premature frecvente.

Spre deosebire de efectele cardiace negative ale consumului excesiv de alcool, consumul moderat (20-30 g/zi) pare a fi cardioprotector; acesta mărește nivelul colesterolului transportat de lipoproteine cu densitate înaltă (HDL) și se asociază cu incidență redusă a cardiopatiei ischemice, a accidentelor vasculare cerebrale ischemice și a sindromului metabolic.

CARDIOMIOPATIA PERIPARTUM

Dilatația cardiacă și ICC pot apărea în ultimul trimestru de sarcină sau în primele 6 luni după naștere. Cauza nu se cunoaște, cu toate că au fost luate în considerare miocardita inflamatorie, activarea imună și hipertensiunea gestațională. Pacientul care dezvoltă cardiomiopatie peripartum este în mod tipic o femeie multipară cu ascendență africană și vârstă > 30 ani, cu toate că boala poate fi regăsită la multe tipuri de pacienți. Simptomele, semnele și tratamentul sunt similare cu cele observate la pacienți cu CMD idiopatică; din punct de vedere al tratamentului, dacă criteriile sunt îndeplinite, acesta include implantarea unui ICD sau transplantul cardiac. Mortalitatea acestei afecțiuni este aproximativ 10%.

Prognosticul depinde de revenirea la normal a volumului cardiac după primul episod de ICC. În caz afirmativ, sarcinile următoare sunt uneori tolerate, cu toate că riscul de ICC devine tot mai mare; dacă inima rămâne mărită și/sau fracția de ejecție (FE) ventriculară stângă (VS) rămâne redusă după 6 luni, prognosticul este rezervat și sarcinile ulterioare generează alte leziuni miocardice care în final conduc la ICC refractară. Pacientele care își revin după cardiomiopatie peripartum ar trebui încurajate să evite alte sarcini, mai ales dacă disfuncția VS persistă.

AFECTAREA NEUROMUSCULARĂ

Afectarea cardiacă este frecventă în multe tipuri de distrofii musculare. În *distrofia musculară progresivă Duchenne*, mutația unei gene care codifică o proteină structurală cardiacă (*distrofină*) conduce la moartea miocitelor. Afectarea miocardică este indicată de cele mai multe ori de un pattern ECG distinct și unic care include unde R înalte în derivațiile precordiale drepte, cu raport R/S > 1.0, adeseori asociate cu unde Q adânci în derivațiile membrelor și derivațiile precordiale laterale. Adeseori se observă diverse aritmii supraventriculare și ventriculare. Poate apărea IC

rapid progresivă, în ciuda perioadelor extinse de stabilitate circulatorie aparentă.

Distrofia miotonică se caracterizează printr-o varietate de anomalii ECG – în special tulburări ale formării impulsurilor și ale conducerii AV, dar semnele clinice clare de afectare cardiacă sunt rare. Din cauza acestor anomalii, principalele pericole sunt sincopa și moartea subită. La pacienți potriviți, introducerea unui ICD și/sau montarea unui stimulator permanent poate fi eficace.

MEDICAMENTE

Diverși agenți farmacologici pot afecta acut miocardul, producând un tipar de inflamație (miocardită, vezi mai jos) sau pot cauza leziuni cronice de tipul celor observate în CMD. Anumite medicamente induc doar anomalii ECG, în timp ce altele pot precipita IC fulminantă și decesul.

Derivații de antraciclină, în special doxorubicina (Adriamicina), sunt agenți antineoplazici puternici. Disfuncția sistolică și aritmiile ventriculare apar într-o manieră dependentă de doză la > 450 mg/m^2 și sunt frecvente la doze > 550 mg/m^2. Dezvoltarea acestor complicații pare a avea legătură cu leziunile membranei interne mitocondriale și cu interferența la nivelul sintezei de adenozină trifosfat. Aceste modificări depind nu doar de doza de medicament, ci și de prezența sau absența mai multor factori de risc precum iradierea cardiacă, afecțiunile cardiace coexistente, hipertensiunea arterială și tratamentul concomitent cu ciclofosfamidă. La orice doză de doxorubicină, pacienții cu acești factori au risc mai mare de a dezvolta IC comparativ cu pacienții care nu au factori de risc. Cardiotoxicitatea doxorubicinei poate apărea acut, dar cel mai frecvent apare după un interval median de 3 luni de la ultima doză. La alți pacienți apare disfuncție contractilă tardivă după mulți ani de la efectuarea tratamentului cu doxorubicină.

Prin măsurarea troponinei specifice cardiace și monitorizarea funcției VS prin ventriculografie cu radionuclizi sau ecocardiografie, de obicei în combinație cu testul de efort, este posibilă identificarea deteriorării preclinice a funcției VS și efectuarea din timp a ajustărilor necesare. Totodată, monitorizarea face posibilă continuarea administrării de doxorubicină inclusiv la pacienți cu risc înalt de a dezvolta IC. Eforturile de modificare a modului de administrare prin administrarea mai lentă a medicamentului, alături de folosirea selectivă de agenți cardioprotectori (de exemplu, dexrazoxan, un chelator pentru ioni de fier), au condus la scăderea riscului de cardiotoxicitate. La unii pacienți s-a înregistrat recuperarea funcției cardiace după tratament agresiv cu IECA.

Trastuzumabul (*Herceptin*) – folosit pentru tratamentul cancerului mamar – cauzează cardiomiopatie la 7% dintre pacienți când se folosește ca monoterapie și cu o incidență de patru ori mai mare când este administrat împreună cu doxorubicină. Dozele mari de *ciclofosfamidă* pot produce ICC acut sau în primele 2 săptămâni de la administrare; o caracteristică histopatologică specifică este edemul miocardic asociat cu necroză hemoragică. Disfuncția VS a fost raportată și după administrarea de *imatinib mesilat* (Gleevec, un inhibitor de domeniu tirozin-kinazic), care se folosește în tratamentul leucemiei cronice mieloide.

Modificări ECG și aritmii pot apărea în urma tratamentului cu antidepresive triciclice, fenotiazine, emetină, litiu și diverși aerosoli. *Abuzul de cocaină* este asociat cu diverse complicații cardiace potențial fatale, cum ar fi MSC, miocardită, CMD și infarct miocardic acut (secundar spasmului și/sau trombozei coronariene, cu sau fără boală coronariană subiacentă). Pentru tratamentul cardiotoxicității induse de cocaină au fost folosiți nitrați, blocante ale canalelor de calciu, agenți antiplachetari și benzodiazepine.

CARDIOMIOPATIA/DISPLAZIA ARITMOGENĂ VENTRICULARĂ DREAPTĂ (ARVCM/D)

ARVCM/D este o cardiomiopatie familială caracterizată prin substituție fibro-adipoasă a miocardului ventricular drept și într-o măsură mult mai mică a miocardului VS. Se transmite de obicei autozomal dominant și este cauzată de multiple mutații ale multor gene care codifică proteine ce constituie desmozomii – structuri care mențin contactele intercelulare normale. A fost sugerat că anomaliile desmozomilor determină desprinderea miocitelor, cu apoptoză consecutivă a acestora și înlocuirea lor cu țesut fibro-adipos. Dintre genele care codifică proteine desmozomale, cel mai frecvent afectată de mutații este cea care codifică plakofilina-2 (*PKP-2*). Au fost descrise și mutații ale genei care codifică receptorul cardiac pentru rianodină (*RyR2*) și alte gene.

Examinarea clinică evidențiază insuficiență VD, cu distensie a venelor jugulare, hepatomegalie și edem. Manifestările clinice apar de obicei în cursul celei de-a doua decade de viață și includ tahiaritmii ventriculare și diverse grade de insuficiență VD; ambele complicații pot fi fatale.

ECG-ul evidențiază în mod tipic prelungirea complexului QRS în derivațiile precordiale drepte și tahicardie ventriculară cu aspect de bloc de ramură stângă. CT și RMN evidențiază dilatație VD, anevrism VD și substituție lipidică (**Fig. 21-2**).

Este utilă interzicerea efectuării de sporturi competitive și administrarea de antiaritmice (beta-blocante sau amiodaronă). Uneori este necesară implantarea unui ICD (Cap. 16). Dacă insuficiența VD devine necontrolabilă, se impune efectuarea unui transplant cardiac (Cap. 18).

CARDIOMIOPATIA TAKO-TSUBO (DE STRES)

Denumită și *sindromul dilatației apicale*, această afecțiune cardiacă rară se caracterizează prin apariția bruscă a disconfortului toracic sever după un eveniment fizic sau emoțional foarte stresant. Apare cel mai frecvent la femei cu vârsta peste 50 de ani și este însoțită de supradenivelări ale segmentului ST și/sau inversiuni ale undelor T în derivațiile precordiale. La angiografie nu se constată

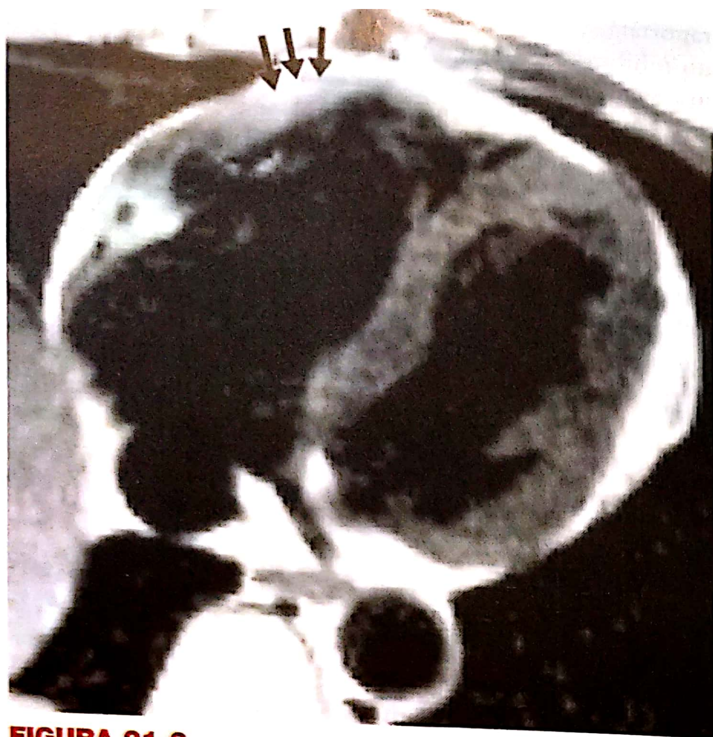


FIGURA 21-2
RMN cardiacă evidențiind dilatația ventriculară dreaptă (VD) (*stânga*) și substituție adipoasă a miocardului VD (*săgețile negre*) la un pacient cu displazie aritmogenă de VD. *(După S. Sen-Chowdhry et al.: Am J Med 117:685, 2004; cu permisiune).*

obstrucție a arterelor coronare epicardice. Există achinezie severă a porțiunii distale a ventriculului stâng, cu scăderea FE. Troponinele sunt de obicei ușor crescute. Evaluarea imagistică a cordului arată în mod tipic dilatația telesistolică a ventriculului stâng, în special la nivelul apexului VS. Toate aceste modificări – care adesea sunt deosebit de puternice – sunt reversibile în decurs de 3-7 zile și nu cauzează disfuncție cardiacă sau invalidare pe termen lung.

Mecanismul responsabil pentru cardiomiopatia Tako-Tsubo nu este clar, cu toate că este foarte probabilă implicarea unei stimulări adrenergice bruște (inclusiv catecolamine circulante), care acționează asupra vaselor coronare epicardice și/sau a microcirculației coronariene. Deși ca tratament se folosesc beta-blocante, nu există dovezi care să ateste eficacitatea acestora.

NON-COMPACTAREA VENTRICULARĂ STÂNGĂ

Non-compactarea ventriculară stângă (LVNC) este o cardiomiopatie congenitală rară, descrisă recent, care poate debuta la orice vârstă cu simptome de ICC, trombembolie sau aritmii ventriculare. Este cauzată de oprirea embriogenezei normale, care conduce la persistența recesurilor profunde și a sinusoidelor miocardice caracteristice pentru cordul embrionar. Aceste sinusoide și rețeaua asociată laxă de fibre miocardice se organizează în mod normal și se „compactează" devreme în cursul vieții embrionare; în absența acestui proces apare LVNC. Această afecțiune se diagnostichează ecocardiografic prin evidențierea a multiple trabecule profunde în miocard, toate comunicând cu cavitatea ventriculară, asociate cu disfuncție contractilă VS. Se tratează de rutină cu terapia standard pentru ICC, de obicei împreună cu administrare cronică de anticoagulante.

CARDIOMIOPATIA HIPERTROFICĂ

Cardiomiopatia hipertrofică (CMH) se caracterizează prin hipertrofie VS (ventriculul nefiind în general dilatat) fără o cauză evidentă (de exemplu, hipertensiune sau stenoză aortică). Are prevalență 1/500 în populația generală. Există două caracteristici principale ale CMH: (1) hipertrofia asimetrică a VS, adeseori cu hipertrofie preferențială a septului interventricular și (2) apariția unui gradient de presiune dinamic la nivelul tractului de ejecție VS, determinat de îngustarea regiunii subaortice. La aproximativ o treime dintre pacienții cu CMH se identifică un gradient de presiune la nivelul tractului de eflux atunci când sunt în repaus, iar la o proporție similară de pacienți un astfel de gradient apare după stimulare. Anomalia fiziopatologică omniprezentă este disfuncția *diastolică*, care poate fi detectată prin evaluare Doppler a țesutului și conduce la mărirea presiunii telediastolice VS; această din urmă modificare poate fi prezentă în ciuda faptului că VS este hiperdinamic și nedilatat.

Tiparul de hipertrofie este distinctiv în CMH și de obicei diferă de cel observat în caz de hipertrofie secundară (precum cea cauzată de hipertensiune sau stenoză aortică). La majoritatea pacienților există variații regionale marcante în ceea ce privește extensia hipertrofiei în diferite porțiuni ale ventriculului stâng, iar la cei mai mulți se constată că septul interventricular este disproporționat îngroșat în raport cu peretele ventricular liber. Unii pacienți pot avea hipertrofie simetrică, în timp ce alții au obstrucție la jumătatea cavității ventriculare sau afectare disproporționată a apexului VS. La nivelul porțiunilor hipertrofiate disproporționat ale ventriculului stâng există un aranjament bizar și dezorganizat al miocitelor, cu anomalii ale arhitecturii miofibrilare, alături de un grad variabil de fibroză miocardică și îngroșare a micilor artere coronare intramurale.

CONSIDERAȚII GENETICE



Aproximativ jumătate dintre pacienții cu CMH au istoric familial compatibil cu transmiterea autozomal dominantă. Au fost identificate peste 400 de mutații în 11 gene diferite care codifică proteine sarcomerice; acestea cauzează aproximativ 60% dintre cazuri. Cele mai frecvente sunt mutațiile genei lanțului greu al miozinei β cardiace, situată pe cromozomul 14. Altele afectează genele care codifică lanțurile grele ale α miozinei, troponinele cardiace C, I și T, proteina C care se leagă la miozina cardiacă, actina



FIGURA 21-2
RMN cardiacă evidențiind dilatația ventriculară dreaptă (VD) (*stânga*) și substituție adipoasă a miocardului VD (*săgețile negre*) la un pacient cu displazie aritmogenă de VD. *(După S. Sen-Chowdhry et al.: Am J Med 117:685, 2004; cu permisiune).*

obstrucție a arterelor coronare epicardice. Există achinezie severă a porțiunii distale a ventriculului stâng, cu scăderea FE. Troponinele sunt de obicei ușor crescute. Evaluarea imagistică a cordului arată în mod tipic dilatația telesistolică a ventriculului stâng, în special la nivelul apexului VS. Toate aceste modificări – care adesea sunt deosebit de puternice – sunt reversibile în decurs de 3-7 zile și nu cauzează disfuncție cardiacă sau invalidare pe termen lung.

Mecanismul responsabil pentru cardiomiopatia Tako-Tsubo nu este clar, cu toate că este foarte probabilă implicarea unei stimulări adrenergice bruște (inclusiv catecolamine circulante), care acționează asupra vaselor coronare epicardice și/sau a microcirculației coronariene. Deși ca tratament se folosesc beta-blocante, nu există dovezi care să ateste eficacitatea acestora.

NON-COMPACTAREA VENTRICULARĂ STÂNGĂ

Non-compactarea ventriculară stângă (LVNC) este o cardiomiopatie congenitală rară, descrisă recent, care poate debuta la orice vârstă cu simptome de ICC, trombembolie sau aritmii ventriculare. Este cauzată de oprirea embriogenezei normale, care conduce la persistența recesurilor profunde și a sinusoidelor miocardice caracteristice pentru cordul embrionar. Aceste sinusoide și rețeaua asociată laxă de fibre miocardice se organizează în mod normal și se „compactează" devreme în cursul vieții embrionare; în absența acestui proces apare LVNC. Această afecțiune se diagnostichează ecocardiografic prin evidențierea a multiple trabecule profunde în miocard, toate comunicând cu cavitatea ventriculară, asociate cu disfuncție contractilă VS. Se tratează de rutină cu terapia standard pentru ICC, de obicei împreună cu administrare cronică de anticoagulante.

CARDIOMIOPATIA HIPERTROFICĂ

Cardiomiopatia hipertrofică (CMH) se caracterizează prin hipertrofie VS (ventriculul nefiind în general dilatat) fără o cauză evidentă (de exemplu, hipertensiune sau stenoză aortică). Are prevalență 1/500 în populația generală. Există două caracteristici principale ale CMH: (1) hipertrofia asimetrică a VS, adeseori cu hipertrofie preferențială a septului interventricular și (2) apariția unui gradient de presiune dinamic la nivelul tractului de ejecție VS, determinat de îngustarea regiunii subaortice. La aproximativ o treime dintre pacienții cu CMH se identifică un gradient de presiune la nivelul tractului de eflux atunci când sunt în repaus, iar la o proporție similară de pacienți un astfel de gradient apare după stimulare. Anomalia fiziopatologică omniprezentă este disfuncția *diastolică*, care poate fi detectată prin evaluare Doppler a țesutului și conduce la mărirea presiunii telediastolice VS; această din urmă modificare poate fi prezentă în ciuda faptului că VS este hiperdinamic și nedilatat.

Tiparul de hipertrofie este distinctiv în CMH și de obicei diferă de cel observat în caz de hipertrofie secundară (precum cea cauzată de hipertensiune sau stenoză aortică). La majoritatea pacienților există variații regionale marcante în ceea ce privește extensia hipertrofiei în diferite porțiuni ale ventriculului stâng, iar la cei mai mulți se constată că septul interventricular este disproporționat îngroșat în raport cu peretele ventricular liber. Unii pacienți pot avea hipertrofie simetrică, în timp ce alții au obstrucție la jumătatea cavității ventriculare sau afectare disproporționată a apexului VS. La nivelul porțiunilor hipertrofiate disproporționat ale ventriculului stâng există un aranjament bizar și dezorganizat al miocitelor, cu anomalii ale arhitecturii miofibrilare, alături de un grad variabil de fibroză miocardică și îngroșare a micilor artere coronare intramurale.

CONSIDERAȚII GENETICE



Aproximativ jumătate dintre pacienții cu CMH au istoric familial compatibil cu transmiterea autozomal dominantă. Au fost identificate peste 400 de mutații în 11 gene diferite care codifică proteine sarcomerice; acestea cauzează aproximativ 60% dintre cazuri. Cele mai frecvente sunt mutațiile genei lanțului greu al miozinei β cardiace, situată pe cromozomul 14. Altele afectează genele care codifică lanțurile grele ale α miozinei, troponinele cardiace C, I și T, proteina C care se leagă la miozina cardiacă, actina

lanțurile ușoare ale miozinei și titina. Anumite mutații sunt asociate cu prognostic mai rezervat. Multe cazuri sporadice de CMH sunt cauzate probabil de mutații spontane. Studii ecocardiografice au confirmat că până la vârsta de 20 de ani – când genele sunt complet exprimate – aproximativ jumătate dintre rudele de gradul întâi ale pacienților cu CMH familială au semne de boală. Însă la multe dintre aceste rude gradul hipertrofiei este scăzut, nu există gradient de presiune la nivelul tractului de eflux ventricular și simptomele nu sunt marcante. Deoarece caracteristicile hipertrofiei nu sunt întotdeauna evidente în copilărie, o singură ecocardiogramă normală la un copil nu exclude prezența bolii. Screeningul prin ecocardiografie al rudelor de gradul întâi cu vârsta între 12 și 20 de ani ar trebui efectuat o dată la 12-24 de luni, cu excepția situațiilor în care diagnosticul este confirmat sau infirmat prin testare genetică.

Testarea genetică

Deși încă nu este disponibilă de rutină, testarea genetică poate permite diagnosticarea definitivă a CMH cu etiologie genetică, prin identificarea unei mutații la nivelul unei gene care codifică o proteină sarcomerică. Testarea genetică permite identificarea membrilor familiei care au risc crescut de a face CMH și care, din acest motiv, trebuie monitorizați ecocardiografic. Totodată, poate exclude prezența bolii la alți membri ai familiei.

TABLOU CLINIC

Evoluția clinică a CMH este foarte variabilă. Mulți pacienți sunt asimptomatici sau ușor simptomatici și pot fi rude ale unor pacienți cu diagnostic stabilit. Din păcate, prima manifestare clinică poate fi MSC, care apare la copii și adulți tineri în cursul sau după un efort fizic. Într-adevăr, CMH este cea mai frecventă cauză de MSC la atleți de performanță tineri. La pacienții simptomatici acuza cea mai frecventă este dispneea, cauzată în mare parte de disfuncția ventriculară diastolică care interferează cu umplerea ventriculară și conduce la mărirea presiunii diastolice VS, atriale stângi și capilare pulmonare. Alte simptome sunt sincopa, angina pectorală și oboseala. Simptomele nu sunt strâns asociate cu prezența sau severitatea unui gradient de presiune la nivelul tractului de ejecție.

EXAMINARE FIZICĂ

La majoritatea pacienților se constată prezența unui impuls apical dublu sau triplu și al patrulea zgomot cardiac. Cei cu gradient de presiune intraventriculară pot prezenta pantă ascendentă rapidă a pulsului arterial. Elementul caracteristic pentru CMH este un suflu sistolic de obicei aspru, cu configurație rombică și care de obicei începe după primul zgomot cardiac. Suflul se aude cel mai bine în partea inferioară a marginii stângi a sternului, precum și la apex, unde mai frecvent apare holosistolic și are caracter aspirativ, fără îndoială din cauza insuficienței mitrale care însoțește de obicei CMH.

ASPECTE HEMODINAMICE

Spre deosebire de obstrucția produsă de un orificiu îngustat în mod fix (de exemplu, stenoză aortică valvulară), gradientul de presiune din CMH – când este prezent – apare dinamic și variază între examinări și chiar de la o bătaie la alta. Obstrucția pare a fi cauzată de îngustarea tractului de ejecție VS determinată de deplasarea sistolică spre anterior (SAM) a valvei mitrale către septul hipertrofiat.

La producerea și intensificarea obstrucției dinamice intraventriculare contribuie trei mecanisme fundamentale: (1) contractilitatea crescută a VS, (2) scăderea presarcinii ventriculare și (3) scăderea impedanței și a presiunii aortice (postsarcina). Intervențiile care măresc contractilitatea miocardică (de exemplu, efort fizic, administrare de amine simpatomimetice) și cele care reduc presarcina ventriculară (de exemplu, manevra Valsalva, ridicarea bruscă în picioare sau administrarea de nitroglicerină) reduc volumul telediastolic VS și astfel accentuează gradientul și intensitatea suflului. În mod invers, mărirea presiunii arteriale (prin adoptarea poziției ghemuit, strângere susținută a pumnului), mărirea întoarcerii venoase prin ridicarea pasivă a membrelor inferioare și mărirea volumului sangvin (de exemplu, în cursul sarcinii) sunt elemente care cresc volumul ventricular și ameliorează gradientul și suflul.

INVESTIGAȚII PARACLINICE

Pe ECG se observă de obicei hipertrofie VS și unde Q profunde și largi. Acestea din urmă sugerează un infarct miocardic vechi, însă în realitate reflectă hipertrofia septală severă. Mulți pacienți prezintă aritmii – atât atriale (tahicardie supraventriculară sau fibrilație atrială) și ventriculare (tahicardie ventriculară) – în cursul monitorizării ambulatorii (Holter). *Radiografia toracică* poate fi normală, cu toate că mărirea ușoară sau moderată a siluetei cardiace este frecventă.

Investigația principală care contribuie la stabilirea diagnosticului de CMH este *ecocardiograma*, care evidențiază hipertrofia VS, adeseori cu sept cu grosime de peste 1,3 ori mai mare decât grosimea peretelui posterior liber al VS. Septul poate avea un aspect neobișnuit, de sticlă mată, probabil din cauza fibrozei miocardice. SAM a valvei mitrale, însoțită frecvent de insuficiență mitrală, este prezentă la pacienți cu gradienți de presiune. Cavitatea VS este în mod tipic mică în CMH, cu mișcare viguroasă a peretelui posterior, dar cu amplitudine de mișcare redusă a septului. O formă rară de cardiomiopatie, caracterizată prin hipertrofie apicală, este asociată cu unde T negative gigantice pe traseele ECG și un aspect de „treflă" al cavității VS; de obicei are evoluție clinică benignă. RMN cardiacă este superioară ecocardiografiei în ceea ce privește furnizarea de măsurători exacte ale hipertrofiei regionale și identificarea zonelor de fibroză regională.

Deși cateterizarea cardiacă nu este necesară pentru diagnosticarea CMH, cele două caracteristici *hemodinamice* tipice sunt presiunea diastolică VS crescută (din cauza

 complianței reduse) și – la unii pacienți – un gradient de presiune sistolic (de obicei între corpul ventriculului stâng și regiunea subaortică). Când gradientul nu este prezent, acesta poate fi creat la unii pacienți prin manevre de provocare precum administrarea în perfuzie de izoproterenol, inhalare de nitrit de amil, manevră Valsalva sau producerea unei extrasistole ventriculare.

℞ Tratament: CARDIOMIOPATIA HIPERTROFICĂ

Deoarece MSC apare adeseori în cursul efortului fizic intens sau imediat după acesta, sporturile competitive și activitățile fizice foarte severe sunt contraindicate. Deshidratarea trebuie evitată, iar diureticele ar trebui folosite cu prudență. Blocantele β-adrenergice ameliorează angina pectorală și sincopa la o treime până la jumătate dintre pacienți. Deși gradientul de presiune intraventriculară în repaus este de obicei nemodificat, aceste medicamente limitează creșterea gradientului în cursul efortului. Se pare că beta-blocantele nu protejează împotriva MSC. Amiodarona este eficace în ceea ce privește scăderea frecvenței aritmiilor supraventriculare și a celor ventriculare potențial fatale, iar date anecdotice sugerează faptul că ar putea reduce riscul de MSC. Blocantele non-dihidropiridinice ale canalelor de calciu (verapamil și diltiazem) scad rigiditatea ventriculului stâng, diminuează presiunea diastolică ridicată, măresc toleranța la efort și uneori reduc severitatea gradientului de presiune de la nivelul tractului de eflux. Disopiramida a fost folosită la anumiți pacienți pentru reducerea contractilității VS și a gradientului de presiune de la tractul de ejecție; totodată, poate ameliora simptomele.

Este preferabil ca digitala, diureticele, nitrații, blocantele dihidropiridinice ale canalelor de calciu, vasodilatatoarele și agoniștii β-adrenergici să fie evitate, în special la pacienți identificați cu gradient de presiune la nivelul tractului de ejecție VS. Consumul de alcool poate produce un grad suficient de vasodilatație pentru a mări gradientul.

Fibrilația atrială este greu tolerată, astfel încât trebuie făcute eforturi pentru restaurarea și menținerea ritmului sinusal. Când ritmul sinusal nu poate fi păstrat, pot fi indicate încetinirea frecvenței cardiace cu un beta-blocant sau ablația nodului AV și montarea unui pacemaker.

Practicarea chirurgicală a unei miotomii/miectomii a septului hipertrofiat abolește de obicei obstrucția intraventriculară și asigură ameliorare simptomatică de durată la aproximativ trei sferturi din pacienții cu simptomatologie severă și gradienți mari de presiune, care nu răspund la tratament farmacologic. Producerea unui infarct al septului interventricular prin injectare de etanol în artera septală (ablație etanolică a septului) poate de asemenea reduce gradul de obstrucție și ameliora simptomele. Însă această procedură ar trebui efectuată doar de experți.

Inserția unui ICD ar trebui luată în considerare la pacienți cu risc înalt de MSC (vezi mai jos).

PROGNOSTIC

Istoria naturală a CMH este variabilă, iar mulți pacienți nu prezintă niciodată manifestări clinice. Fibrilația atrială este frecventă târziu în evoluția bolii; debutul acesteia se asociază cu apariția sau accentuarea simptomelor. Endocardita infecțioasă apare la < 10% dintre pacienți. Însă profilaxia endocarditei se recomandă în prezent numai la pacienții cu CMH care au avut deja un episod de endocardită infecțioasă. Progresia CMH către dilatație ventriculară stângă și disfuncție ventriculară (CMD), cu subțierea peretelui și dispariția unui gradient de presiune preexistent la nivelul tractului de ejecție (așa-numita CMH terminată) apare la 5-10% dintre pacienți și se asociază cu ICC neresponsivă, care impune efectuarea transplantului cardiac.

Cauza principală a mortalității la pacienți cu CMH este MSC, care poate apărea la pacienți asimptomatici sau poate întrerupe evoluția altfel stabilă a pacienților simptomatici. Riscul de MSC este crescut la pacienți cu istoric personal de resuscitare, sincope recurente, tahicardie ventriculară detectată în cursul monitorizării în ambulatoriu sau al testării electrofiziologice, hipertrofie ventriculară marcantă (grosime > 30 mm a septului ventricular), absența creșterii presiunii sangvine în cursul efortului, istoric familial de MSC și anumite mutații genetice.

CARDIOMIOPATII METABOLICE EREDITARE CU HIPERTROFIE VENTRICULARĂ STÂNGĂ

Boala Danon cardiacă

Această afecțiune este cauzată de mutații ale unei gene X-linkate care codifică o proteină membranară asociată lizozomilor (LAMP2). Se caracterizează prin miocite ventriculare hipertrofiate care conțin incluziuni PAS (*periodic acid Schiff*) pozitive. Pacienții se prezintă în copilărie cu ICC și aritmii severe. ECG-ul evidențiază hipertrofie VS severă și sindrom de preexcitație ventriculară.

Cardiomiopatia prin stocare de glicogen

Această afecțiune descrisă recent este cauzată de o mutație a genei care codifică subunitatea reglatoare γ_2 (*PRKAG2*) a protein-kinazei activate de adenozină monofosfat (AMPK). Se caracterizează prin hipertrofie ventriculară similară cu cea din cardiomiopatiile hipertrofice și prin miocite dilatate care conțin vacuole pozitive pentru glicogen.

Boala Fabry

Această boală de stocare lizozomală recesivă X-linkată este cauzată de deficitul de α-galactozidă A lizozomală și poate conduce la acumularea intracardiacă de glicosfingolipide, cu hipertrofie ventriculară similară cu cea din CMH. Din cauza afectării severe a umplerii ventriculare, este clasificată uneori ca o cardiomiopatie restrictivă (vezi mai jos). Poate fi asociată cu tulburări de conducere AV și tahiaritmii ventriculare. RMN cardiacă este utilă pentru stabilirea

complianței reduse) și – la unii pacienți – un gradient de presiune sistolic (de obicei între corpul ventriculului stâng și regiunea subaortică). Când gradientul nu este prezent, acesta poate fi creat la unii pacienți prin manevre de provocare precum administrarea în perfuzie de izoproterenol, inhalare de nitrit de amil, manevră Valsalva sau producerea unei extrasistole ventriculare.

℞ Tratament: CARDIOMIOPATIA HIPERTROFICĂ

Deoarece MSC apare adeseori în cursul efortului fizic intens sau imediat după acesta, sporturile competitive și activitățile fizice foarte severe sunt contraindicate. Deshidratarea trebuie evitată, iar diureticele ar trebui folosite cu prudență. Blocantele β-adrenergice ameliorează angina pectorală și sincopa la o treime până la jumătate dintre pacienți. Deși gradientul de presiune intraventriculară în repaus este de obicei nemodificat, aceste medicamente limitează creșterea gradientului în cursul efortului. Se pare că beta-blocantele nu protejează împotriva MSC. Amiodarona este eficace în ceea ce privește scăderea frecvenței aritmiilor supraventriculare și a celor ventriculare potențial fatale, iar date anecdotice sugerează faptul că ar putea reduce riscul de MSC. Blocantele non-dihidropiridinice ale canalelor de calciu (verapamil și diltiazem) scad rigiditatea ventriculului stâng, diminuează presiunea diastolică ridicată, măresc toleranța la efort și uneori reduc severitatea gradientului de presiune de la nivelul tractului de eflux. Disopiramida a fost folosită la anumiți pacienți pentru reducerea contractilității VS și a gradientului de presiune de la tractul de ejecție; totodată, poate ameliora simptomele.

Este preferabil ca digitala, diureticele, nitrații, blocantele dihidropiridinice ale canalelor de calciu, vasodilatatoarele și agoniștii β-adrenergici să fie evitate, în special la pacienți identificați cu gradient de presiune la nivelul tractului de ejecție VS. Consumul de alcool poate produce un grad suficient de vasodilatație pentru a mări gradientul.

Fibrilația atrială este greu tolerată, astfel încât trebuie făcute eforturi pentru restaurarea și menținerea ritmului sinusal. Când ritmul sinusal nu poate fi păstrat, pot fi indicate încetinirea frecvenței cardiace cu un beta-blocant sau ablația nodului AV și montarea unui pacemaker.

Practicarea chirurgicală a unei miotomii/miectomii a septului hipertrofiat abolește de obicei obstrucția intraventriculară și asigură ameliorare simptomatică de durată la aproximativ trei sferturi din pacienții cu simptomatologie severă și gradienți mari de presiune, care nu răspund la tratament farmacologic. Producerea unui infarct al septului interventricular prin injectare de etanol în artera septală (ablație etanolică a septului) poate de asemenea reduce gradul de obstrucție și ameliora simptomele. Însă această procedură ar trebui efectuată doar de experți.

Inserția unui ICD ar trebui luată în considerare la pacienți cu risc înalt de MSC (vezi mai jos).

PROGNOSTIC

Istoria naturală a CMH este variabilă, iar mulți pacienți nu prezintă niciodată manifestări clinice. Fibrilația atrială este frecventă târziu în evoluția bolii; debutul acesteia se asociază cu apariția sau accentuarea simptomelor. Endocardita infecțioasă apare la < 10% dintre pacienți. Însă profilaxia endocarditei se recomandă în prezent numai la pacienții cu CMH care au avut deja un episod de endocardită infecțioasă. Progresia CMH către dilatație ventriculară stângă și disfuncție ventriculară (CMD), cu subțierea peretelui și dispariția unui gradient de presiune preexistent la nivelul tractului de ejecție (așa-numita CMH terminată) apare la 5-10% dintre pacienți și se asociază cu ICC neresponsivă, care impune efectuarea transplantului cardiac.

Cauza principală a mortalității la pacienți cu CMH este MSC, care poate apărea la pacienți asimptomatici sau poate întrerupe evoluția altfel stabilă a pacienților simptomatici. Riscul de MSC este crescut la pacienți cu istoric personal de resuscitare, sincope recurente, tahicardie ventriculară detectată în cursul monitorizării în ambulatoriu sau al testării electrofiziologice, hipertrofie ventriculară marcantă (grosime > 30 mm a septului ventricular), absența creșterii presiunii sangvine în cursul efortului, istoric familial de MSC și anumite mutații genetice.

CARDIOMIOPATII METABOLICE EREDITARE CU HIPERTROFIE VENTRICULARĂ STÂNGĂ

Boala Danon cardiacă

Această afecțiune este cauzată de mutații ale unei gene X-linkate care codifică o proteină membranară asociată lizozomilor (LAMP2). Se caracterizează prin miocite ventriculare hipertrofiate care conțin incluziuni PAS (*periodic acid Schiff*) pozitive. Pacienții se prezintă în copilărie cu ICC și aritmii severe. ECG-ul evidențiază hipertrofie VS severă și sindrom de preexcitație ventriculară.

Cardiomiopatia prin stocare de glicogen

Această afecțiune descrisă recent este cauzată de o mutație a genei care codifică subunitatea reglatoare γ_2 (*PRKAG2*) a protein-kinazei activate de adenozină monofosfat (AMPK). Se caracterizează prin hipertrofie ventriculară similară cu cea din cardiomiopatiile hipertrofice și prin miocite dilatate care conțin vacuole pozitive pentru glicogen.

Boala Fabry

Această boală de stocare lizozomală recesivă X-linkată este cauzată de deficitul de α-galactozidă A lizozomală și poate conduce la acumularea intracardiacă de glicosfingolipide, cu hipertrofie ventriculară similară cu cea din CMH. Din cauza afectării severe a umplerii ventriculare, este clasificată uneori ca o cardiomiopatie restrictivă (vezi mai jos). Poate fi asociată cu tulburări de conducere AV și tahiaritmii ventriculare. RMN cardiacă este utilă pentru stabilirea

diagnosticului. Tratamentul constă în administrare substitutivă a enzimei agalsidază β.

Ataxia Friedreich

Aceasta este o formă autozomal recesivă de degenerare spinocerebeloasă, cauzată de nivelul inadecvat de frataxină, o proteină implicată în metabolismul mitocondrial al fierului. Aproximativ jumătate dintre pacienți dezvoltă simptome cardiace. ECG-ul arată cel mai frecvent anomalii ale segmentelor ST și ale undelor T. Ecocardiografia și alte metode imagistice (CT, RMN) arată de obicei hipertrofie simetrică a VS sau hipertrofie asimetrică a septului interventricular în raport cu peretele liber. Deși aspectul morfologic macroscopic al cordului în ataxia Friedreich este similar cu cel din CMH (vezi mai sus), dezorganizarea celulară lipsește.

CARDIOMIOPATIA RESTRICTIVĂ

Elementul caracteristic al cardiomiopatiilor restrictive (CMR) este funcția diastolică anormală (Cap. 1); pereții ventriculari sunt excesiv de rigizi și împiedică umplerea ventriculară. În stadiile avansate, funcția sistolică este de asemenea afectată. Cauza este reprezentată de fibroza, hipertrofia sau infiltrarea miocardului având diverse etiologii. Depunerea miocardică de *amiloid* este o cauză frecventă de cardiomiopatie restrictivă secundară, cu toate că restricție apare de asemenea la nivelul cordului transplantat, în hemocromatoză, boli cu depunere de glicogen, fibroză endomiocardică, sarcoidoză, boală hipereozinofilică și sclerodermie, după iradiere mediastinală, în caz de infiltrare neoplazică sau după fibroză miocardică cu diverse etiologii. În multe dintre aceste afecțiuni, în special cu afectare endocardică concomitentă substanțială, obliterarea parțială a cavității ventriculare prin depunere de țesut fibros și formare de trombi contribuie la rezistența anormal de mare la umplerea ventriculară. La astfel de pacienți complicațiile tromboembolice sunt frecvente.

TABLOU CLINIC

Incapacitatea de umplere ventriculară limitează debitul cardiac și mărește presiunile de umplere; prin urmare, intoleranța la efort și dispneea sunt de obicei proeminente. Din cauza presiunii venoase sistemice mărite în mod constant, acești pacienți prezintă frecvent edeme declive, ascită și ficat mărit, dureros și adeseori pulsatil. Presiunea venoasă jugulară este mărită și nu scade (sau poate chiar crește) în cursul inspirației (semn Kussmaul). Zgomotele cardiace pot fi percepute ca fiind la distanță, iar prezența zgomotelor trei și patru este frecventă. Spre deosebire de pericardita constrictivă (Cap. 22), cu care CMR seamănă în multe privințe, impulsul apical este de obicei ușor palpabil și insuficiența mitrală este mai frecventă.

INVESTIGAȚII PARACLINICE

La pacienți cu cardiomiopatii infiltrative, ECG-ul evidențiază frecvent hipovoltaj, anomalii nespecifice ale complexelor ST-T și diverse aritmii. Spre deosebire de pericardita constrictivă, pe radiografia toracică nu se observă calcificări pericardice. Ecocardiografia, CT și RMN arată în mod tipic îngroșare simetrică a pereților VS și volume ventriculare și funcție sistolică normale sau ușor reduse; atriile sunt în general dilatate. Ecocardiografia Doppler evidențiază în mod tipic disfuncție diastolică. Cateterizarea cardiacă arată reducerea debitului cardiac, mărirea presiunilor telediastolice în VD și VS și o configurație vale-platou a porțiunii diastolice a presiunii ventriculare, similară cu cea din pericardita constrictivă.

Diferențierea CMR de pericardita constrictivă (Cap. 22) este importantă, deoarece aceasta din urmă este adeseori curabilă prin tratament chirurgical. Pentru stabilirea diagnosticului diferențial al acestor două afecțiuni sunt utile biopsia endomiocardică transvenoasă de la nivelul VD (care arată infiltrarea miocardică sau fibroză miocardică în caz de CMR) și CT sau RMN cardiacă (care evidențiază pericardul îngroșat la pacienți cu pericardită constrictivă, dar nu și la cei cu CMR).

℞ Tratament: CARDIOMIOPATIA RESTRICTIVĂ

Tratamentul este în general lipsit de eficacitate, mai puțin în hemocromatoză (vezi mai jos) și boala Fabry (vezi mai sus). Pentru reducerea riscului de embolizare de la nivelul cordului se recomandă tratament anticoagulant cronic.

BOALA ENDOMIOCARDICĂ EOZINOFILICĂ

Numită și *endocardită Loeffler* sau *endocardită fibroplastică*, această afecțiune se întâlnește în zonele cu climă temperată. Pare a reprezenta o subcategorie a sindromului hipereozinofilic, în care inima este afectată în mod dominant; leziunile cardiace par a fi consecința efectelor toxice ale proteinelor eozinofilice. În mod tipic, endocardul unuia sau al ambelor ventricule este puternic îngroșat, iar miocardul subiacent este de asemenea afectat. Evaluarea imagistică a cordului arată în mod tipic îngroșare ventriculară, în special a porțiunii postero-bazale a peretelui VS. Insuficiența mitrală se observă frecvent la examinarea Doppler. La nivelul oricăreia dintre cele două ventricule se pot forma trombi murali voluminoși, care reduc volumul cavităților ventriculare și reprezintă o sursă de emboli pulmonari și sistemici. De obicei pacienții prezintă și hepatosplenomegalie și infiltrare localizată cu eozinofile a altor organe. Tratamentul include în general diuretice, agenți care reduc postsarcina și anticoagulante. Folosirea glucocorticoizilor și a hidroxiureei pare a crește supraviețuirea. La pacienți selectați poate fi util tratamentul chirurgical prin care se realizează rezecția țesutului fibros și repararea ori înlocuirea valvei mitrale.

AMILOIDOZA CARDIACĂ

Afectarea cordului este cea mai frecventă cauză de deces în *amiloidoza primară* (AL) și *amiloidoza ereditară* (ATTR), cu depunere de amiloid în țesutul interstițial cardiac. La examinarea patologică macroscopică, inima este fermă, cu consistența cauciucului, necompliantă și cu aspect ceros. În forma secundară, afectarea cardiacă clinică semnificativă este rară.

Depozitele focale de amiloid în cordul indivizilor vârstnici (*amiloidoză cardiacă senilă*), deși frecventă, nu au de obicei semnificație clinică.

Există patru tipuri de prezentare clinică (care pot fi regăsite izolat sau în combinații): (1) disfuncție diastolică, (2) disfuncție sistolică, (3) aritmii și tulburări de conducere și (4) hipotensiune arterială ortostatică. Ecocardiografia bidimensională este utilă pentru stabilirea diagnosticului de amiloidoză și evidențiază peretele miocardic îngroșat cu aspect difuz hiperrefractogen și neuniform. RMN cardiacă arată acumulare tardivă de gadoliniu în regiunea subendocardică. Aspirarea de grăsime abdominală sau biopsia miocardului ori a altor organe permit diagnosticarea ante-mortem în peste trei sferturi dintre cazuri.

Chimioterapia – frecvent cu agenți alchilanți precum melfalan – asociată cu glucocorticoizi pare să crească supraviețuirea în cazuri individuale. Anumiți pacienți sunt tratați prin transplant cardiac (adeseori combinat cu transplant de măduvă hematogenă sau transplant hepatic ori renal în caz de amiloidoză ereditară). Însă prognosticul general este rezervat, mai ales pentru forma primară, cu afectare cardiacă avansată.

ALTE CARDIOMIOPATII RESTRICTIVE

Cardiomiopatia prin supraîncărcare cu fier (hemocromatoză) este frecvent rezultatul a multiple transfuzii sau al unei hemoglobinopatii, cel mai frecvent β-talasemie; dacă apare cardiomiopatie în prezența diabetului zaharat, a cirozei hepatice sau a hiperpigmentării cutanate, ar trebui suspectată forma familială (autozomal recesivă). Diagnosticul poate fi confirmat prin biopsie endomiocardică. Pe măsură ce nivelul fierului crește, RMN cardiacă evidențiază semnal T2* redus. Dacă se folosește devreme în evoluția bolii, flebotomia poate aduce oarecare beneficii. Administrarea subcutanată continuă de deferoxamină sau alți chelatori de fier reduce depozitele de fier ale corpului și produce ameliorare clinică.

Sarcoidoza miocardică este în general asociată cu alte manifestări sistemice. Poate cauza atât simptome restrictive, cât și congestive, deoarece infiltrarea cardiacă prin granuloame de sarcoid nu doar mărește rigiditatea miocardului, dar totodată reduce funcția contractilă sistolică. Au fost observate diverse tipuri de aritmii, cum ar fi blocul AV complet. O manifestare cardiacă frecventă a sarcoidozei sistemice este supraîncărcarea VD din cauza hipertensiunii pulmonare secundară afectării parenchimului pulmonar. Mulți pacienți sunt tratați empiric cu glucocorticoizi.

Sindromul carcinoid (Cap. 20) conduce la fibroză endocardică și stenoză și/sau insuficiență a valvelor tricuspidă și/sau pulmonară; leziuni similare din punct de vedere morfologic au fost descrise după folosirea agenților anorexigeni fenfluramină și fentermină.

MIOCARDITA

Miocardita (adică inflamația miocardului) este cel mai frecvent consecința unui proces infecțios, complicat adeseori de un proces autoimun. Miocardita poate de asemenea fi cauzată de hipersensibilitate la medicamente (de cele mai multe ori antidepresive triciclice, antibiotice sau antipsihotice), ori poate fi produsă de iradiere, substanțe chimice sau agenți fizici. În timp ce aproape orice agent infecțios este capabil de a produce miocardită (Tabelul 21-1), miocardita acută semnificativă din punct de vedere clinic este cauzată în Statele Unite cel mai frecvent de virusuri, în special Coxsackievirus B, adenovirus, virusul hepatitei C și HIV. Miocardita virală simptomatică poate fi secundară replicării virale continue și/sau activării autoimune după o infecție virală.

TABLOU CLINIC

Pacienții cu miocardită virală pot avea istoric personal de afecțiune febrilă respiratorie superioară sau sindrom gripal, iar uneori sunt evidente manifestările de nazofaringită virală sau tonsilită. Spectrul clinic variază de la o stare asimptomatică (în care prezența miocarditei este dedusă doar pe baza identificării unor anomalii electrocardiografice tranzitorii ale complexului ST-T) până la evoluție fulminantă cu aritmii, ICC acută și deces precoce. La unii pacienți miocardita simulează un sindrom coronarian acut (Cap. 34), cu durere toracică, modificări ECG și creșterea nivelului seric de troponină, dar în mod tipic apare la pacienți mai tineri decât cei cu ateroscleroză coronariană.

Examinarea fizică este adeseori normală, cu toate că în formele mai severe se poate constata atenuarea primului zgomot cardiac, alături de zgomotul cardiac trei și un suflu de insuficiență mitrală. La pacienți cu pericardită asociată poate fi perceput un zgomot de frecătură pericardică. Pot avea utilitate izolarea virusului din scaun, lichidul de spălătură vaginală sau alte fluide, precum și modificările titrelor unor anticorpi specifici. Biopsia endomiocardică, realizată devreme în cursul bolii, poate evidenția infiltrare cu celule rotunde și necroză a miocitelor adiacente. RMN cardiacă evidențiază frecvent acumulare de contrast (Cap. 12) și este utilă pentru identificarea regiunilor cu probabilitate înaltă de a conține modificări histologice evidențiabile după biopsie, precum și pentru monitorizarea activității bolii.

Deși miocardita virală este cel mai frecvent autolimitată și fără sechele, uneori afectarea poate fi severă. Miocardita virală acută, în special când se asociază cu disfuncție severă a VS (FEVS < 35%) poate progresa către o formă cronică și către CMD.

℞ Tratament: MIOCARDITA

Efortul fizic este dăunător la pacienții cu miocardită acută, astfel încât activitățile dificile ar trebui interzise până când ECG-ul și funcția VS revin la normal. Pacienții care dezvoltă ICC ar trebui tratați folosind măsurile uzuale (Cap. 17). Aritmiile sunt comune și ocazional dificil de controlat. Au fost raportate decese cauzate de ICC, tahiaritmii sau bloc AV; se recomandă monitorizare ECG în cursul evoluției acute și la pacienții cu aritmii.

Pacienții cu miocardită fulminantă necesită susținere cardiopulmonară mecanică sau transplant cardiac; însă majoritatea acestor pacienți supraviețuiesc și la mulți se înregistrează îmbunătățiri substanțiale ale funcției VS.

MIOCARDITA LA PACIENȚII INFECTAȚI CU HIV

Mulți pacienți infectați cu HIV au afectare cardiacă subclinică manifestată prin revărsat pericardic, dilatație a cordului drept, aritmii și invazie neoplazică. Manifestările clinice sunt prezente la 10% din pacienți. Cea mai frecventă este disfuncția VS, care în unele cazuri pare a fi cauzată chiar de infecția miocardică cu virusul HIV. La alți pacienți, cordul este afectat de una dintre numeroasele infecții oportuniste care pot apărea în HIV-SIDA (de exemplu, toxoplasmoză), de invazie neoplazică sau de toxicitate produsă de medicamentele anti-HIV. ICC secundară miocarditei HIV poate răspunde – cel puțin tranzitoriu – la terapia standard anti-HIV.

MIOCARDITA BACTERIANĂ

Afectarea bacteriană a cordului este rară, dar, când se produce, reprezintă de obicei o complicație a endocarditei infecțioase (Cap. 25), cu formarea unui abces ce afectează inelele valvulare și septul interventricular.

Miocardita difterică apare la mai mult de un sfert dintre pacienții cu difterie; este una dintre complicațiile mai severe și cea mai frecventă cauză de deces la pacienții cu această infecție. Leziunile cardiace sunt secundare eliberării unei toxine care inhibă sinteza proteică și face ca inima să devină dilatată, hipotonică și hipocontractilă. Sistemul de conducere este frecvent afectat. Cardiomegalia și ICC severă apar în mod tipic după prima săptămână de boală. Terapia promptă cu antitoxină este critică; terapia antibiotică este de asemenea indicată, dar are prioritate secundară.

MIOCARDITA CU CELULE GIGANTICE

Această formă rară de miocardită de etiologie necunoscută se caracterizează prin ICC rapid progresivă și tahiaritmii ventriculare; apare de obicei în decadele a treia sau a patra de viață, iar aproximativ două treimi dintre pacienți decedează în decurs de un an. Caracteristicile distinctive la necropsie includ dilatație cardiacă, trombi ventriculari, zone sinuoase de necroză vizibile macroscopic la nivelul ambelor ventricule și prezența a numeroase celule gigantice incluse într-un infiltrat inflamator extensiv. Etiologia miocarditei cu celule gigantice nu a fost stabilită, cu toate că o cauză autoimună pare probabilă. Deși tratamentul imunosupresiv poate fi eficace la anumiți pacienți, transplantul cardiac este adeseori necesar.

CARDITA LYME

Boala Lyme este cauzată de o spirochetă transmisă de căpușe și are incidența cea mai mare în regiunile de nord-vest, partea de sus a vestului mijlociu și coasta pacifică ale Statelor Unite, în cursul lunilor de vară. În faza acută a bolii, aproximativ 10% dintre pacienți prezintă afectare cardiacă simptomatică. Cele mai frecvente manifestări sunt tulburările de conducere AV, care pot cauza sincopă. Miopericardita concomitentă nu este rară, iar uneori apare disfuncție asimptomatică ușoară a VS.

Administrarea intravenoasă de ceftriaxonă sau penicilină este indicată în toate formele de cardită Lyme cu excepția celor mai ușoare, în care se poate administra oral amoxicilină sau doxiciclină. La pacienții cu bloc AV de grad 2 sau 3 este indicată internarea în spital și monitorizarea ECG. În caz de bloc AV simptomatic, poate fi necesară montarea temporară a unui stimulator cardiac, însă stimularea permanentă este rareori necesară. Deși se administrează frecvent glucocorticoizi, eficacitatea acestora în ceea ce privește inversarea blocului AV este incertă. Manifestările cardiace pe termen lung ale bolii Lyme sunt rare.

CONSIDERAȚII GLOBALE



Boala Chagas

(Vezi și Cap. 27) Boala Chagas, cauzată de protozoarul *Trypanosoma cruzi* și transmisă de o insectă, produce miocardită extensivă care în mod tipic devine evidentă după mai mulți ani de la infecția inițială. Este una dintre cele mai frecvente cauze de afectare cardiacă în America Centrală și de Sud; în regiunile endemice rurale, 20-75% din populație este afectată. Se estimează că aproximativ 18 milioane de oameni sunt afectați, iar anual se înregistrează 200 000 de cazuri noi. Tot mai multe cazuri apar în Statele Unite, pe măsură ce pacienții migrează din regiunile endemice; rareori, infecția a fost transmisă prin transfuzii și donare de organe.

Aproximativ 1% dintre indivizii infectați au o formă acută a bolii, care de obicei se vindecă în 2-3 luni. După o perioadă asimptomatică – așa-numita *fază nedeterminată* – aproximativ o treime dintre persoanele infectate dezvoltă leziuni miocardice cronice. Pentru manifestările cardiace este responsabilă o combinație între infecția parazitară și reacțiile autoimune. Afectarea cardiacă în forma cronică a bolii Chagas este foarte variabilă, de la asimptomatică până la insuficiență cardiacă severă, cu implicarea ventriculului



FIGURA 21-3

Ventriculogramă stângă la o femeie de 55 ani cu boală Chagas cronică. În porţiunile infero-bazală, anterioară şi inferioară ale ventriculului stâng se observă numeroase anevrisme ventriculare (regiunile încercuite). *(După P. Venegoni, H. S. Bhatia: Circulation 96:1363, 1997.)*

stâng (şi uneori a ventriculului drept) şi/sau cu bloc AV. Această afecţiune, care este mai frecventă la sexul masculin, se caracterizează prin dilataţia cavităţilor cardiace, fibroză şi subţiere a peretelui ventricular, formarea unui anevrism la nivelul ventriculului stâng (**Fig. 21-3**) şi trombi murali. Supravieţuirea pacienţilor care dezvoltă ICC manifestă este redusă. Cauza decesului este ICC refractară sau MSC secundară unei aritmii, iar o minoritate dintre pacienţi decedează din cauza fenomenelor embolice.

Traseele ECG sunt anormale la majoritatea pacienţilor şi, în mod tipic, arată hipovoltaj, alături de bloc de ramură dreaptă şi hemibloc stâng anterior, care pot progresa către bloc AV complet. Radiografia toracică evidenţiază dilataţia VS. Ecocardiografia arată hipochinezie a peretelui posterior al VS şi mişcări septale relativ păstrate. Aritmiile ventriculare sunt frecvente şi pot fi identificate prin monitorizare Holter, în special în cursul efortului şi după efort.

℞ Tratament: BOALA CHAGAS

Terapia este orientată către ameliorarea ICC şi a tahiaritmiilor ventriculare; administrarea orală de amiodaronă pare a fi deosebit de eficace pentru tratamentul acestora din urmă. Progresia afectării sistemului de conducere, cu apariţia blocului AV, impune uneori implantarea unui stimulator. Tratamentul anticoagulant reduce riscul de episoade tromboembolice. Terapia medicală este adeseori nesatisfăcătoare sau indisponibilă (în special în ariile rurale sărace); însă o tactică mai promiţătoare pentru regiunile endemice constă în folosirea de insecticide pentru a elimina vectorul.

CARDIOMIOPATIA ÎN AFRICA

Fibroza endomiocardică

Aceasta este o boală progresivă care se prezintă ca CMR. Apare de obicei la copii şi adulţi tineri din Africa tropicală şi subtropicală, în special Uganda şi Nigeria, precum şi din Asia tropicală şi America de Sud. Este înrudită şi similară cu boala endomiocardică hipereozinofilică (vezi mai sus), cu toate că eozinofilia este mai puţin severă şi evoluţia fibrozei endomiocardice mai lentă. Fibroza endomiocardică este o cauză frecventă de ICC în Africa, fiind responsabilă pentru până la un sfert din decesele cardiace. Afecţiunea se caracterizează prin fibroză severă a endocardului, cu afectarea porţiunii de influx în ventriculul drept şi/sau ventriculul stâng. Fibroza endomiocardică afectează frecvent valvele AV, producând insuficienţă valvulară. Apexul ventricular poate fi obliterat de un tromb sau de ţesut fibros.

Tabloul clinic depinde de ventriculul şi valva AV care sunt afectate predominant; leziunile cordului stâng produc simptome de congestie pulmonară, în timp ce leziunile cordului drept cauzează manifestări de congestie venoasă sistemică. Tratamentul medical este adeseori ineficace, iar excizia chirurgicală a endocardului fibrozat şi înlocuirea valvei AV afectate sunt proceduri care au condus la îmbunătăţirea substanţială a simptomelor la unii pacienţi.

Cardiomiopatia dilatativă

CMD este o cauză frecventă de insuficienţă cardiacă în Africa şi a fost raportată la până la jumătate din pacienţii spitalizaţi cu ICC. Etiologia CMD în Africa este multifactorială. Infecţiile cu *Toxoplasma gondii* şi *Coxsackievirus B* sunt frecvente la pacienţii cu CMD din Nigeria, în timp ce *tripanozomiaza africană* este o cauză comună în Camerun. Aportul excesiv de etanol este considerat cauza (sau un factor de risc important) la aproape jumătate din cazurile de CMD; la unii dintre aceşti pacienţi poate fi prezent şi un deficit sever de tiamină.

Cardiomiopatia peripartum este mult mai frecventă în Africa decât în America de Nord sau Europa; incidenţa pare a fi deosebit de înaltă în Nigeria. Factorii patogenici care pot acţiona sunt statusul socioeconomic precar, paritatea înaltă, lactaţia prelungită, aportul dietetic excesiv de sare şi deficitul de seleniu.

CARDIOMIOPATIA ÎN ASIA

Deficitul de tiamină (vitamina B_1) este frecvent în ţările asiatice (în special China), unde orezul rafinat (cu conţinut scăzut de tiamină) reprezintă o componentă majoră a dietei şi făina nu este îmbogăţită cu tiamină ca în ţările vestice. Însă deficitul de tiamină în ţările vestice poate fi cauzat de formele severe de alcoolism.

Aşa-numita *boală cardiacă beri-beri umedă* este o manifestare clinică importantă a deficitului sever de tiamină. Se caracterizează prin insuficienţă cardiacă secundară unei stări cu debit crescut, cauzată de vasodilataţie arteriolară; este

asociată cu tahicardie, presiune a pulsului mare, prezența zgomotului trei cardiac și extremități calde. Modificările ECG includ hipovoltaj, anomalii difuze ale undelor T și prelungirea intervalului QT. Pe radiografia toracică, cordul apare mărit difuz, cu congestie pulmonară asociată. Răspunsul la tiamină este de obicei spectaculos, însă tratamentul ar trebui să includă și diuretice.

Deficitul de seleniu are de asemenea prevalența cea mai mare în China. Poate cauza *boala Keshan*, o formă de cardiomiopatie dilatativă care se manifestă prin cardiomegalie, aritmii ventriculare și insuficiență cardiacă.

BIBLIOGRAFIE

BAUGHMAN K. L. et al.: *Braunwald's Heart Disease*. Elsevier, Philadelphia, Pennsylvania, 2005.

CORRADO D.,THIENE G.:Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: Clinical impact of molecular genetic studies. *Circulation* 113:1634, 2006.

DUTRA W. O. et al. The clinical immunology of human Chagas disease. Trends Parasitol 21:581, 2005.

FALK R. H.: Diagnosis and management of the cardiac amyloidoses. *Circulation* 112:2047, 2005.

HO CY, SEIDMAN C.E: A contemporary approach to hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 113:e858, 2006.

HUNT S. A. et al.: ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult. *Circulation* 112:e154, 2005.

LUCAS D. L. et al.: Alcohol and the cardiovascular system. *J Am Coll Cardiol* 45:1916, 2005.

MAGNANI J. W., Dec G. W.: Myocarditis: Current trends in diagnosis and treatment. *Circulation* 113:876, 2006.

MARON B.J. et al.: American College of Cardiology/European Society of Cardiology Clinical Expert Consensus Document on Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 42:1688, 2003.

——— et a.l: Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: An American Heart Association Scientific Statement. *Circulation* 113:1807, 2006.

MCCROHON J.A. et al.: Differentiation of heart failure related to dilated cardiomyopathy and coronary artery disease using gadoliniumenhanced cardiovascular magnetic resonance. *Circulation* 108:54, 2003.

RASSI A. JR et al.: Development and validation of a risk score for predicting death in Chagas' heart disease. *N Engl J Med* 355:799, 2006.

——— et al.: Challenges and opportunities for primary, secondary, and tertiary prevention of Chagas' disease. *Heart* 95:524, 2009.

SEIDMAN C. E. et al.: Genetic factors in myocardial disease, in *Braunwald's Heart Disease*, 8th ed, P Libby et al (eds). Philadelphia, Saunders, 2008.

SLIWA K. et al.: Epidemiology and etiology of cardiomyopathy in Africa. Circulation 112:3577, 2005.

——— et al: Peripartum cardiomyopathy. *Lancet* 368:687, 2006.

SUDANO I. et al.: Cardiovascular disease in HIV infection. *Am Heart J* 151:1147, 2006.

TOWBIN J.A. and VATTA M.: Genetics and genomics of dilated cardiomyopathy. In D Roden (ed). *Cardiovascular Genetics and Genomics*. American Heart Association Clinical Series.Wiley Blackwell;

Oxford England 118-135, 2009.

WEIFORD B. C. et al: Noncompaction of the ventricular myocardium. *Circulation* 109:2965, 2004

YEH E.T., BICKFORD C. L.: Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management. *J Am Coll Cardiol*, 53:2231, 2009.

CAPITOLUL 22

BOALA PERICARDICĂ

Eugene Braunwald

FUNCȚIILE NORMALE ALE PERICARDULUI

Pericardul normal este un „sac" cu două straturi; o membrană seroasă numită pericard visceral, separată printr-o cantitate mică (15-50 mL) de fluid (ultrafiltrat plasmatic) de pericardul parietal fibros. Pericardul normal – printr-un efect restrictiv – previne dilatația bruscă a cavităților cardiace (în special a atriului drept și a ventriculului drept) în cursul efortului fizic și în cazurile de hipervolemie. Totodată, contribuie la poziționarea anatomică a cordului, minimizează frecarea dintre cord și structurile din jur, previne deplasarea inimii și îndoirea marilor vase, și probabil întârzie propagarea infecțiilor de la plămâni și cavitățile pleurale către inimă. Absența totală a pericardului – congenitală sau postoperatorie – nu produce manifestări clinice evidente. În cazul defectelor pericardice stângi parțiale, artera pulmonară principală și atriul stâng devin proeminente prin defect; foarte rar, hernierea și strangularea ulterioară a atriului stâng pot cauza moarte subită.

PERICARDITA ACUTĂ

Pericardita acută, de departe procesul patologic care afectează cel mai frecvent pericardul, poate fi clasificată atât clinic, cât și etiologic (**Tabelul 22-1**). Durerea, frecătura pericardică, modificările electrocardiografice și efuziunea pericardică cu tamponadă cardiacă și puls paradoxal reprezintă manifestări ale multor forme de pericardită acută.

Durerea toracică este un simptom important – însă nu invariabil – în multe forme de pericardită acută (Cap. 4); de obicei este prezentă în caz de infecții pericardice acute și în multe forme presupuse a avea legătură cu reacții de hipersensibilitate sau autoimune. Durerea este adeseori absentă în pericardita cauzată de tuberculoză cu evoluție lentă, iradiere, neoplazii sau uremie. Durerea din pericardita acută este în general severă, localizată retrosternal și precordial stânga, cu iradiere la nivelul gâtului, al brațelor și al umărului stâng. Adeseori are caracter pleuritic, din cauza inflamației pleurale asociate (adică ascuțită și agravată de inspirație, tuse și modificarea poziției corpului), dar uneori este constantă, cu caracter constrictiv și iradiată la nivelul brațelor, fiind similară cu cea din ischemia miocardică; prin urmare, confuzia diagnosticului de pericardită cu cel de infarct miocardic acut (IMA) este frecventă. Însă durerea pericardică se ameliorează în mod caracteristic prin aplecare anterioară și se accentuează în decubit dorsal. Diferențierea IMA de pericardita acută este dificilă când la pacienți cu pericardită acută se observă creșterea biomarkerilor serici de leziune miocardică – precum creatin-kinază și troponină – probabil din cauza afectării concomitente a epicardului de către procesul inflamator (o epi-miocardită), cu necroză consecutivă a miocitelor. Însă aceste creșteri – când apar – sunt relativ mici în raport cu supradenivelarea marcantă a segmentului ST observată pe traseele ECG în pericardită. Această discrepanță este utilă pentru diferențierea celor două afecțiuni.

Frecătura pericardică, audibilă la aproximativ 85% dintre pacienți, poate avea până la 3 componente per ciclu

TABELUL 22-1

CLASIFICAREA PERICARDITEI
Clasificare clinică
I. Pericardită acută (< 6 săptămâni)
a. Fibrinoasă
b. Efuzivă (seroasă sau sangvinolentă)
II. Pericardită subacută (6 săptămâni – 6 luni)
a. Efuzivă-constrictivă
b. Constrictivă
III. Pericardită cronică (> 6 luni)
a. Constrictivă
b. Efuzivă
c. Adezivă (non-constrictivă)
Clasificare etiologică
I. Pericardită infecțioasă
a. Virală (virus coxsackie A și B, echovirus, oreion, adenovirus, hepatită, HIV)
b. Piogenică (pneumococ, streptococ, stafilococ, *Neisseria*, *Legionella*)
c. Tuberculoză
d. Fungică (histoplasmoză, coccidioidomicoză, *Candida*, blastomicoză)
e. Alte infecții (sifilis, protozoare, paraziți)
II. Pericardită non-infecțioasă
a. Infarct miocardic acut
b. Uremie
c. Neoplazii
1. Tumori primare (benigne sau maligne, mezoteliom)
2. Metastaze pericardice (cancer pulmonar și mamar, limfom, leucemie)
d. Mixedem
e. Colesterol
f. Chilopericard
g. Traumatisme
1. Penetrante la nivelul peretelui toracic
2. Nepenetrante
h. Disecție aortică (cu pierderi sangvine în sacul pericardic)
i. Postiradiere
j. Febră mediteraneeană familială
k. Pericardită familială
1. Nanism Mulibrey[a]
l. Acută idiopatică
m. Boală Whipple
n. Sarcoidoză
III. Pericardită care probabil are legătură cu reacții de hipersensibilizare sau autoimune
a. Reumatism articular acut
b. Boli vasculare de colagen (LES, artrită reumatoidă, spondilită anchilozantă, sclerodermie, reumatism articular acut, granulomatoză Wegener)
c. Indusă de medicamente (de exemplu, procainamidă, hidralazină, fenitoină, izoniazidă, minoxidil, anticoagulante, metisergidă)
d. După leziuni cardiace
1. Infarct miocardic (sindrom Dressler)
2. Pericardiotomie
3. Traumatisme

[a] Un sindrom autozomal recesiv caracterizat prin creștere insuficientă, hipotonie musculară, hepatomegalie, modificări oculare, dilatație a ventriculilor cerebrali, retard mintal, hipertrofie ventriculară și pericardită constrictivă cronică.

cardiac, are tonalitate înaltă și este descrisă ca un zgomot aspru, rugos (Cap. 9); uneori apare doar când se apasă ferm cu diafragma stetoscopului pe peretele toracic, la nivelul marginii stângi a sternului. Se auscultă cel mai bine la finalul expirației, cu pacientul ridicat și aplecat spre anterior. Frecătura este adeseori inconstantă, iar zgomotul puternic de frecare poate dispărea după câteva ore, pentru a reapărea în ziua următoare. Frecătura pericardică se auscultă pe toată durata ciclului respirator, în timp ce frecătura pleurală dispare la oprirea respirației.

În pericardita acută fără efuziune pericardică masivă, pe *electrocardiogramă* (ECG) se observă de obicei modificări secundare inflamației subepicardice acute (**Fig. 22-1**). Acestea evoluează în mod tipic trecând prin patru stadii. În stadiul 1 apare supradenivelare generalizată a segmentelor ST, frecvent cu concavitate superioară, decelabilă în două sau trei derivații standard ale membrelor și din V_2 până în V_6, cu subdenivelări reciproce doar în aVR și uneori în V_1, precum și cu subdenivelare de segment PR. De obicei complexele QRS nu prezintă modificări semnificative. În stadiul 2, după câteva zile, segmentele ST revin la normal și doar atunci – sau chiar mai târziu – undele T devin inversate (stadiul 3). În final, după săptămâni sau luni de la debutul pericarditei acute, aspectul ECG revine la normal (stadiul 4). Prin contrast, în IMA supradenivelările ST sunt convexe și subdenivelările reciproce sunt mai pronunțate; apar modificări QRS, în special unde Q, precum și o incizură a undei R și diminuarea amplitudinii acesteia; iar inversiile undei T sunt observate de obicei cu numai câteva ore *înainte* ca segmentele ST să devină izoelectrice. Pentru diferențierea pericarditei acute de IMA sunt utile evaluările ECG repetate. În caz de IMA segmentele ST supradenivelate revin la normal în decurs de câteva ore.

Repolarizarea precoce reprezintă o variantă normală și poate fi de asemenea asociată cu supradenivelări difuze ale segmentului ST, mai proeminente în derivațiile precordiale stângi. Însă în această situație undele T sunt de obicei înalte și raportul ST/T este < 0,25; este important de avut în vedere că acest raport este mai mare în pericardita acută. Subdenivelarea segmentului PR (care ajunge mai jos decât segmentul TP) este de asemenea frecventă și reflectă implicarea atrială.

EFUZIUNEA PERICARDICĂ

În pericardita acută, efuziunea se asociază de obicei cu durere și/sau cu modificările ECG menționate mai sus, precum și cu mărirea siluetei cardiace. Efuziunea pericardică este importantă clinic, mai ales când se instalează într-un interval relativ scurt, deoarece poate cauza tamponadă cardiacă (a se vedea mai târziu). Diferențierea de hipertrofia cardiacă este dificilă doar pe baza examinării fizice; zgomotele cardiace sunt mai slabe în caz de efuziune pericardică. Frecătura pericardică poate dispărea, iar impulsul apical la fel – însă uneori acesta rămâne palpabil, cu toate că medial de marginea stângă a ariei de matitate cardiacă. Baza plămânului stâng poate fi comprimată de lichidul pericardic,

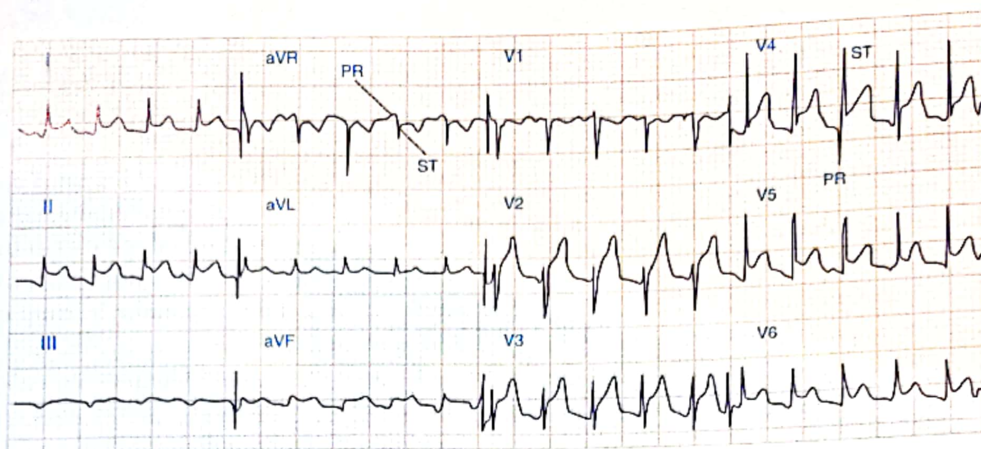


FIGURA 22-1
Pericardita acută produce frecvent supradenivelări difuze ale segmentelor ST (în acest caz în derivaţiile I, II, aVF şi V_2-V_6) din cauza unui curent de leziune ventricular. Se observă şi devierea caracteristică a segmentului PR (cu polaritate opusă faţă de segmentul ST), din cauza unui curent de leziune atrial concomitent.

cu apariţia *semnului Ewart* – o zonă de matitate şi freamăt accentuat (şi egofonie) situată sub unghiul scapulei stângi. Radiografia toracică ilustrează uneori aspectul de „sticlă de apă" al siluetei cardiace (**Fig. 22-2**), cu toate că aceasta este uneori normală.

Diagnostic

Ecocardiografia (Cap. 12) este tehnica imagistică cea mai eficace, fiind sensibilă, specifică, simplă, neinvazivă, realizabilă la patul bolnavului şi având capacitatea de a identifica tamponada cardiacă asociată (vezi mai departe) (**Fig. 22-3**). Prezenţa fluidului pericardic se observă la ecografie transtoracică bidimensională sub forma unui spaţiu fără ecou, aflat între pericardul posterior şi epicardul ventricular stâng la pacienţi cu efuziuni mici, sau sub forma unui spaţiu situat între porţiunea anterioară a ventriculului drept

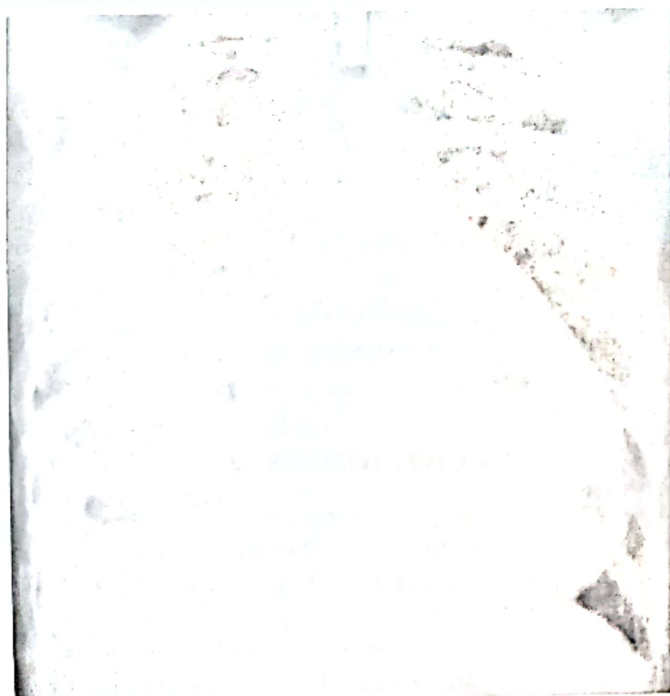


FIGURA 22-2
Radiografie toracică la un pacient cu efuziune pericardică, observându-se aspectul tipic de „sticlă de apă" al cordului. În acest caz există şi efuziune pleurală dreaptă. *[După Kabbani S. S., LeWinter M., în MH Crawford et al (ed.): Cardiology. London, Mosby, 2001.]*

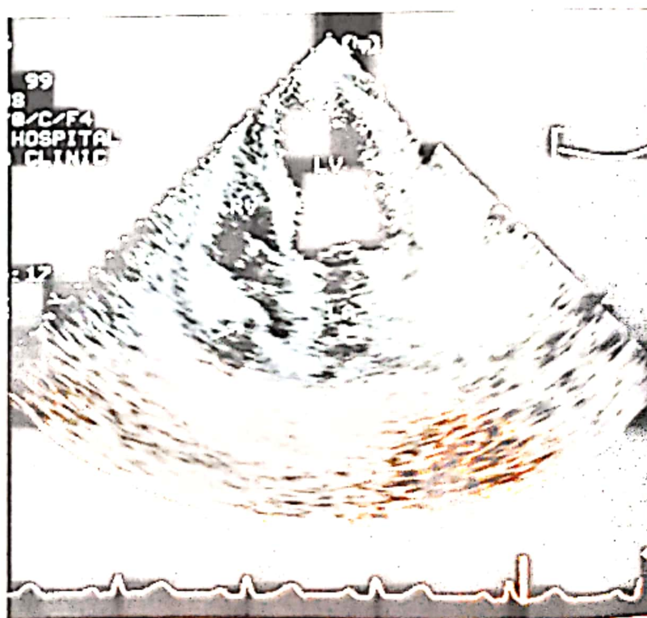


FIGURA 22-3
Ecografie apicală tetracamerală înregistrată la un pacient cu efuziune pericardică moderată şi semne clinice de afectare hemodinamică. Imaginea este obţinută la începutul sistolei ventriculare, imediat după contracţia atrială. Se observă că peretele atrial drept este curbat spre interior şi curbura este puternic inversată (săgeata), ceea ce implică existenţa unei presiuni intrapericardice mai mari decât presiunea atrială. *[După Armstrong W. F.: Echocardiography, în DP Zipes et al (ed.): Braunwald's Heart Disease, 7th ed. Philadelphia, Elsevier, 2005.]*

și pericardul parietal – chiar sub peretele toracic anterior – la pacienții cu efuziuni mari. În acest din urmă caz, cordul poate executa mișcări libere în sacul pericardic. În cazurile grave, amplitudinea acestei mișcări este variabilă și se asociază cu alternanță electrică. Ecocardiografia permite localizarea și estimarea cantității de fluid pericardic.

Diagnosticul de prezență a lichidului pericardic sau de îngroșare pericardică poate fi confirmat prin CT sau RMN (**Fig. 22-4**). Aceste tehnici sunt superioare ecocardiografiei în ceea ce privește detectarea efuziunilor pericardice localizate, a îngroșării pericardice și a prezenței de formațiuni tumorale pericardice.

TAMPONADA CARDIACĂ

Acumularea de fluid în spațiul pericardic într-o cantitate suficient de mare pentru a produce obstrucția severă a influxului sangvin ventricular conduce la tamponadă cardiacă. Această complicație poate fi fatală dacă nu este recunoscută și tratată prompt. Cele mai frecvente trei cauze de tamponadă sunt: afecțiunile neoplazice, pericardita idiopatică și efuziunea pericardică secundară insuficienței renale. Tamponada poate apărea și din cauza sângerării în spațiul pericardic, produse în urma unor intervenții chirurgicale și traumatisme cardiace (de exemplu, perforație cardiacă în cursul cateterizării, intervenții coronariene percutanate sau inserție a firelor de pacemaker) sau din cauza tuberculozei și hemopericardului. Această din urmă afecțiune poate apărea când un pacient cu orice formă de pericardită acută este tratat cu anticoagulante.

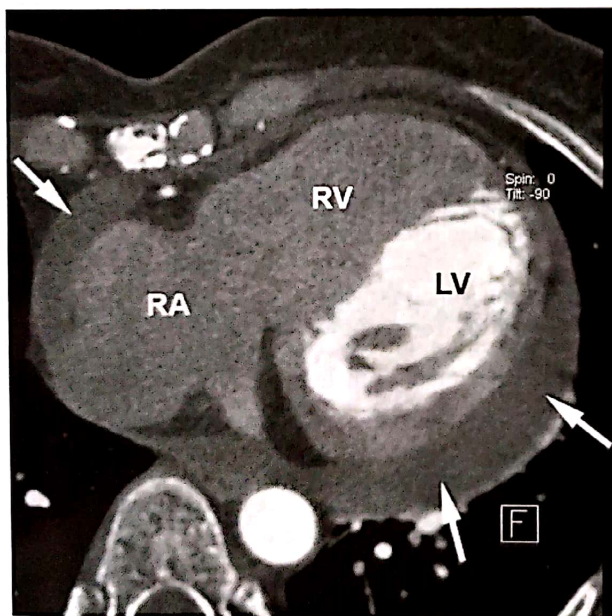


FIGURA 22-4
Efuziune pericardică veche la o femeie în vârstă de 54 de ani cu boală Hodgkin, vizibilă pe o imagine de TC cu substanță de contrast. Săgețile indică efuziunea pericardică (LV, ventricul stâng; RV, ventricul drept; RA, atriu drept). Din cauza momentului achiziției în raport cu injectarea substanței de contrast, numai sângele din ventriculul stâng este bine vizibil, de unde și vizibilitatea mai mică a cavităților cardiace drepte. *(Stephan Achenbach, MD; cu permisiune.)*

Cele trei caracteristici principale ale tamponadei cardiace (*triada Beck*) sunt: hipotensiune, zgomote cardiace diminuate sau absente și distensie venoasă jugulară cu pantă x proeminentă și pantă y absentă. Se înregistrează atât limitarea umplerii ventriculare, cât și reducerea debitului cardiac. Cantitatea de fluid necesară pentru a produce această stare critică poate fi de numai 200 mL când acumularea de fluid se realizează rapid și > 2 000 mL în cazul efuziunilor cu progresie lentă, când pericardul are timp pentru a se destinde și adapta la volumul în creștere. Volumul lichidian necesar pentru a produce tamponadă variază de asemenea direct proporțional cu grosimea miocardului ventricular și invers proporțional cu grosimea pericardului parietal.

Tamponada se poate instala și mai lent, situație în care manifestările clinice seamănă cu cele produse de insuficiența cardiacă (de exemplu, dispnee, ortopnee și congestie hepatică). Pentru diagnosticarea tamponadei în această situație este necesar un indice înalt de suspiciune, deoarece adeseori nu există cauze vizibile pentru afectare pericardică; diagnosticul ar trebui luat în considerare la orice pacient cu hipotensiune arterială și presiune venoasă jugulară crescută. Alte simptome care ar trebui să ridice suspiciunea de tamponadă cardiacă sunt: mărirea siluetei cardiace fără altă explicație cunoscută (în special în tamponada subacută sau cronică), reducerea amplitudinii complexelor QRS și *alternanța electrică* a undelor P, a complexelor QRS și a undelor T.

În **Tabelul 22-2** sunt enumerate caracteristicile care diferențiază tamponada cardiacă acută de pericardita constrictivă.

Pulsul paradoxal

Acest semn important care indică prezența tamponadei cardiace constă în scăderea cu mai mult de 10 mmHg (valoarea normală maximă) a presiunii arteriale sistolice în cursul inspirației. În formele severe poate fi detectat prin palpare, când se constată scăderea forței sau dispariția pulsului arterial la momentul inspirației; de obicei, însă, pentru diagnosticare este necesară măsurarea sfingomanometrică a presiunii sistolice în timp ce pacientul respiră lent.

Deoarece ambii ventriculi sunt acoperiți de un înveliș strâns și inextensibil (sacul pericardic), dilatația ventriculului drept în cursul inspirației la pacienții cu tamponadă cardiacă comprimă și reduce volumul ventriculului stâng; pe măsură ce ventriculul drept se mărește în timpul inspirației, deplasarea către stânga a septului interventricular determină scăderea și mai accentuată a volumului ventricular stâng. Prin urmare, în tamponada cardiacă mărirea inspiratorie normală a volumului ventricular drept produce scăderea reciprocă exagerată a volumului ventricular stâng. În plus, detresa respiratorie mărește fluctuațiile presiunii intratoracice,

TABELUL 22-2

CARACTERISTICI CARE DIFERENȚIAZĂ TAMPONADA CARDIACĂ DE PERICARDITA CONSTRICTIVĂ ȘI DE ALTE AFECȚIUNI CU TABLOU CLINIC SIMILAR

CARACTERISTICĂ	TAMPONADĂ	PERICARDITĂ CONSTRICTIVĂ	CARDIOMIOPATIE RESTRICTIVĂ	IMVD
Clinic				
Puls paradoxal	Comun	De obicei absent	Rar	Rar
Vene jugulare				
Pantă y proeminentă	Absentă	De obicei prezentă	Rar	Rar
Pantă x proeminentă	Prezentă	De obicei prezentă	Prezentă	Rar
Semn Kussmaul	Absent	Prezent	Absent	Prezent
Zgomot cardiac trei	Absent	Absent	Rar	Poate fi prezent
Impact pericardic	Absent	Adeseori prezent	Absent	Absent
Electrocardiogramă				
Hipovoltaj	Poate fi prezent	Poate fi prezent	Poate fi prezent	Absent
Alternanță electrică	Poate fi prezentă	Absentă	Absentă	Absentă
Electrocardiografie				
Pericard îngroșat	Absent	Prezent	Absent	Absent
Calcificări pericardice	Absente	Adeseori prezente	Absente	Absente
Efuziune pericardică	Prezentă	Absentă	Absentă	Absentă
Volumul VD	De obicei mic	De obicei normal	De obicei normal	Mărit
Îngroșare miocardică	Normală	Normală	De obicei crescută	Normală
Colaps atrial drept și CDVD	Prezent	Absent	Absent	Absent
Umplere precoce crescută, flux mitral crescut	Absentă	Prezentă	Prezentă	Poate fi prezent
Variație respiratorie exagerată a fluxului	Prezentă	Prezentă	Absentă	Absentă
CT/RMN				
Pericard îngroșat/calcificat	Absent	Prezent	Absent	Absent
Cateterizare cardiacă				
Egalizarea presiunilor diastolice	De obicei prezentă	De obicei prezentă	De obicei absentă	Absentă sau prezentă
Este biopsia cardiacă utilă?	Nu	Nu	Uneori	Nu

Notă: VD, ventricul drept; IMVD, infarct miocardic ventricular drept; CDVD, colaps diastolic ventricular drept; ECG, electrocardiografie.
Sursă: după G. M. Brockington et a.l, Cardiol Clin 8:645, 1990).

fapt care exagerează efectul mecanismului descris. Infarctul ventricular drept (Cap. 35) seamănă cu tamponada cardiacă prin faptul că produce hipotensiune, creșterea presiunii venoase jugulare, dispariția pantei *y* pe traseul pulsului venos jugular și, ocazional, puls paradoxal. Diferențele dintre aceste două afecțiuni sunt ilustrate în Tabelul 22-2.

Pulsul paradoxal nu apare doar în tamponada cardiacă, ci și la aproximativ o treime dintre pacienții cu pericardită constrictivă (vezi mai jos). Acest semn fizic nu este patognomonic pentru afecțiunile pericardice, putând fi observat inclusiv în unele cazuri de șoc hipovolemic, boli respiratorii obstructive acute și cronice sau embolie pulmonară.

Tamponada cardiacă cu presiune scăzută se referă la formele ușoare de tamponadă în care presiunea intrapericardică este crescută de la valoarea normală ușor subatmosferică până la +5-10 mmHg; uneori pacienții au și hipovolemie. Prin urmare, presiunea venoasă centrală este normală sau doar ușor crescută, în timp ce presiunea arterială nu este afectată și nu apare puls paradoxal. Pacienții sunt asimptomatici sau acuză doar astenie și dispnee ușoare. Diagnosticul se confirmă prin ecocardiografie și atât manifestările hemodinamice, cât și cele clinice se ameliorează după pericardiocenteză.

Diagnostic

Deoarece tratamentul imediat al tamponadei cardiace poate salva viața pacientului, este important ca diagnosticul să fie stabilit rapid prin ecocardiografie (Fig. 22-2). Când efuziunea pericardică produce tamponadă, ecografia Doppler arată că viteza fluxurilor tricuspidian și pulmonar crește marcant în cursul inspirației, în timp ce viteza fluxurilor prin vena pulmonară, valva mitrală și valva aortică scade. Adeseori diametrul ventriculului drept este scăzut și se observă deplasarea diastolică tardivă spre interior a peretelui liber al ventriculului drept și a atriului drept (colaps). Pentru diagnosticarea unei efuziuni hemoragice cloazonate responsabile pentru tamponada cardiacă poate fi necesară efectuarea unei ecocardiografii transesofagiene.

℞ **Tratament:**
TAMPONADA CARDIACĂ

Pacienţii cu pericardită acută ar trebui monitorizaţi frecvent pentru a vedea dacă dezvoltă sau nu revărsat pericardic; în cazul în care o efuziune voluminoasă este prezentă, pacientul afectat ar trebui spitalizat şi urmărit îndeaproape pentru a decela în timp util semnele de tamponadă. Se recomandă monitorizarea atentă a presiunilor arterială şi venoasă şi a frecvenţei cardiace, precum şi efectuarea repetată de ecografii cardiace.

PERICARDIOCENTEZA Dacă apar manifestări de tamponadă cardiacă, cât mai curând posibil trebuie să se realizeze pericardiocenteză sub ghidaj ecocardiografic folosind o abordare apicală, parasternală sau – mai frecvent – subxifoidiană, deoarece reducerea presiunii intrapericardice poate fi salvatoare. Intravenos se poate administra ser fiziologic în timp ce pacientul este pregătit pentru procedură. Presiunea intrapericardică ar trebui măsurată înainte de aspirarea fluidului, iar cavitatea pericardică ar trebui drenată cât mai complet posibil. Un cateter de mici dimensiuni, cu mai multe căi, se avansează peste acul introdus în cavitatea pericardică şi poate fi lăsat pe loc pentru a permite drenajul lichidului din spaţiul pericardic în caz de reacumulare. Drenajul chirurgical prin toracotomie limitată (subxifoidiană) este necesar în caz de tamponadă recurentă, când se doreşte îndepărtarea unor efuziuni cloazonate şi/sau când este necesară obţinerea de ţesut în scop diagnostic.

Fluidul pericardic obţinut dintr-o efuziune are în general caracteristicile unui exsudat. Fluidul sangvinolent indică de obicei etiologia neoplazică în Statele Unite şi tuberculoza în ţările în curs de dezvoltare, dar poate fi regăsit inclusiv la pacienţi cu reumatism articular acut, leziuni cardiace sau infarct miocardic, precum şi în caz de pericardită asociată cu insuficienţă renală sau dializă. Efuziunile pericardice cu caracter de transsudat sunt întâlnite la pacienţi cu insuficienţă cardiacă.

Fluidul pericardic ar trebui analizat pentru identificarea eritrocitelor şi a leucocitelor; totodată, se recomandă efectuarea de analize citologice pentru cancer, studii microscopice şi culturi pentru microorganisme. Diagnosticul de pericardită tuberculoasă este puternic susţinut de prezenţa ADN-ului de *Mycobacterium tuberculosis* (determinată prin reacţia în lanţ a polimerazei) sau de un nivel ridicat al activităţii adenozin-deaminazei (> 30 U/L).

FORME VIRALE SAU IDIOPATICE DE PERICARDITĂ ACUTĂ

În unele cazuri ale acestei afecţiuni frecvente, din fluidul pericardic au fost izolate tulpini de virus coxsackie A sau B, virusuri gripale, echovirus, virus al parotiditei epidemice (oreion), herpes simplex, virusul varicelei, adenovirus, citomegalovirus, virus Epstein-Barr sau HIV şi/sau au fost constatate creşteri corespunzătoare ale titrului de anticorpi antivirali. În multe situaţii pericardita acută apare în asociere cu boli având etiologie virală cunoscută şi probabil este cauzată de acelaşi agent. Adeseori există antecedente de infecţie a tractului respirator, dar la mulţi pacienţi o astfel de asociere nu este evidentă şi încercările de izolare virală împreună cu studiile serologice sunt negative. Efuziunea pericardică este o manifestare frecventă a HIV; de obicei este secundară unei infecţii (adeseori cu micobacterii) sau unui neoplasm (de cele mai multe ori limfom). La pacienţi cu SIDA, prezenţa efuziunii pericardice se asociază cu supravieţuire relativ redusă.

De cele mai multe ori etiologia virală nu poate fi stabilită; în aceste situaţii este potrivit termenul *pericardită acută idiopatică*. Pericardita acută (virală sau idiopatică) apare la toate vârstele, însă este mai frecventă la adulţi tineri şi adeseori este asociată cu efuziuni pleurale şi pneumonită. Apariţia aproape simultană a febrei şi a durerii precordiale – adeseori la 10-12 zile după o presupusă boală virală – constituie o caracteristică importantă pentru diferenţierea pericarditei acute de IMA, în cazul căruia durerea precedă febra. Simptomele constituţionale sunt de obicei uşoare sau moderate, iar frecvent se decelează frecătură pericardică. Boala evoluează în general pe parcursul unui interval cuprins între câteva zile şi 4 săptămâni. Modificările segmentului ST pe traseele ECG dispar de obicei după una sau mai multe săptămâni, însă undele T anormale pot persista timp de câţiva ani, devenind o sursă de confuzie la pacienţii fără antecedente clare de pericardită.

Pericardita este însoţită frecvent de pleurită şi pneumonită. Acumularea de fluid pericardic este frecventă şi atât tamponada, cât şi pericardita constrictivă sunt complicaţii posibile. Pericardita recurentă apare la aproximativ un sfert dintre pacienţii cu pericardită acută idiopatică. La un număr mai mic de pacienţi există recurenţe multiple.

℞ **Tratament:**
PERICARDITA ACUTĂ IDIOPATICĂ

Globulina hiperimună a fost raportată ca benefică în pericardita produsă de citomegalovirus, adenovirus şi parvovirus, în timp ce interferonul α a fost raportat eficace în pericardita cauzată de virusul coxsackie B. Pentru pericardita acută idiopatică nu există terapie specifică, dar în general se recomandă repaus la pat şi tratament antiinflamator cu aspirină (2-4 g/zi). Dacă aceasta nu este utilă, un alt medicament antiinflamator nesteroidian (AINS) – cum ar fi ibuprofen (400-800 mg x 4/zi) sau colchicină (0,6 mg x 2/zi) – este în general eficace. Glucocorticoizii (de exemplu, prednison 40-80 mg/zi) suprimă de obicei manifestările clinice ale formelor acute de boală şi sunt utili la pacienţi în cazul cărora diagnosticul de pericardită bacteriană purulentă a fost exclus, precum şi la pacienţi cu pericardită secundară unor boli de ţesut conjunctiv sau cauzată de insuficienţă renală (vezi mai târziu). Anticoagulantele ar trebui evitate, deoarece folosirea lor ar putea cauza

sângerare în cavitatea pericardică și tamponadă cardiacă.

La pacienți care au fost asimptomatici și afebrili timp de aproximativ o săptămână, doza de AINS poate fi redusă progresiv. Colchicina ar putea preveni recurențele, dar când acestea sunt multiple, frecvente, invalidante, continue pentru un interval > 2 ani și imposibil de controlat prin doze mari de glucocorticoizi administrate intermitent, se poate efectua pericardectomie în încercarea de a opri evoluția bolii.

Sindromul post-leziune cardiacă

Pericardita acută poate apărea în diverse circumstanțe, care toate au o trăsătură comună: lezare în trecut a pericardului, cu acumulare de sânge în cavitatea pericardică. Sindromul poate apărea după o intervenție chirurgicală la nivel cardiac (sindrom post-pericardiotomie), după traumatisme cardiace (contuzive sau penetrante, Cap. 23) sau după perforarea cordului cu un cateter. Rareori, urmează după IM acut.

Tabloul clinic mimează pericardita acută virală sau idiopatică. Simptomul principal este durerea cauzată de pericardita acută, apărută de obicei la 1–4 săptămâni după producerea leziunii cardiace (1–3 zile după IM acut), dar uneori chiar și după câteva luni. Recurențele sunt frecvente și pot apărea până la > 2 ani de la leziune. Caracteristicile particulare ale bolii sunt febră (cu temperaturi până la 40°C), pericardită, pleurită și pneumonită, iar episodul clinic se remite de obicei după 1–2 săptămâni. Pericardita poate fi fibrinoasă sau poate fi vorba de o efuziune pericardică (adeseori serosangvinolentă), dar rareori evoluează spre tamponadă. Pacienții mai pot prezenta leucocitoză, creșterea vitezei de sedimentare a hematiilor și modificări electrocardiografice.

Mecanismele responsabile pentru acest sindrom nu au fost identificate, dar probabil este vorba de o reacție de hipersensibilitate la un antigen cu originea în țesutul miocardic lezat și/sau în pericard. Se identifică frecvent în circulație anticorpi anti-sarcolemă miocardică și anti-fibrile miocardice, dar rolul exact al acestora nu a fost definit. De asemenea, infecțiile virale pot juca un rol etiologic, din moment ce la pacienții care dezvoltă acest sindrom după o intervenție chirurgicală cardiacă a fost observată creșterea titrului de anticorpi antivirali.

Adeseori nu este necesar niciun alt tratament în afară de aspirină și analgezice. Despre tratamentul efuziunii pericardice și al tamponadei se discută mai sus. Când episodul primar este urmat de o serie de recurențe invalidante, tratamentul cu un AINS, colchicină sau un glucocorticoid este de obicei eficace.

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

Deoarece nu există niciun test specific pentru *pericardita acută idiopatică*, diagnosticul se stabilește prin excludere. Prin urmare, trebuie luate în considerare toate celelalte boli asociate cu pericardită acută fibrinoasă. O eroare frecventă este confundarea pericarditei acute virale sau idiopatice cu IM acut și viceversa. Când pericardita acută fibrinoasă este asociată cu IM acut (Cap. 35), aceasta se caracterizează prin febră, durere și frecătură pericardică prezente în primele 4 zile după producerea infarctului. Anomaliile ECG (cum ar fi apariția undelor Q, supradenivelarea de scurtă durată a segmentelor ST cu modificări reciproce și modificări precoce ale undelor T în caz de IM acut) și măsura creșterii enzimelor miocardice sunt utile pentru diferențierea pericarditei de IM acut.

Pericardita secundară unor leziuni cardiace se diferențiază de pericardita acută idiopatică în primul rând prin momentul de apariție. Dacă apare în decurs de câteva zile sau săptămâni de la un IMA, un traumatism toracic, o perforație cardiacă sau o intervenție chirurgicală cardiacă, poate fi justificat să se considere că cele două elemente sunt probabil asociate. Dacă infarctul a fost silențios sau pacientul a uitat de traumatismul toracic, raportul acestor episoade cu pericardita poate rămâne neobservat.

Este important să se diferențieze între *pericardita secundară unei boli vasculare de colagen* și pericardita acută idiopatică. Cel mai important este să se identifice pericardita cauzată de lupus eritematos sistemic (LES) sau lupus indus de medicamente (procainamidă sau hidralazină). Durerea este frecvent prezentă la pacienții cu pericardită cauzată de boli vasculare de colagen. Uneori, pericardita din LES apare sub forma unei efuziuni asimptomatice și rareori evoluează către tamponadă. Când pericardita apare în absența oricărei afecțiuni subiacente evidente, diagnosticul de LES poate fi sugerat de creșterea titrului de anticorpi antinucleari. Pericardita acută reprezintă o complicație ocazională a *artritei reumatoide, a sclerodermiei* și *a poliarteritei nodoase*, dar de obicei alte manifestări ale acestor afecțiuni sunt evidente. Totodată, în cazul acestor boli sunt frecvente și efuziunile pericardice asimptomatice. Este important ca fiecare pacient cu pericardită acută să fie întrebat dacă ia procainamidă, hidralazină, izoniazidă, cromolin sau minoxidil, deoarece aceste medicamente produc un astfel de sindrom. Pericardita din reumatismul articular acut este asociată în general cu semne de pancardită severă și cu sufluri cardiace (Cap. 26).

Pericardita piogenă (purulentă) este de obicei secundară unor intervenții chirurgicale cardio-toracice, prin extensia unei infecții de la plămâni sau de la cavitățile pleurale, prin ruperea esofagului în sacul pericardic sau prin ruperea unui abces inelar la un pacient cu endocardită infecțioasă, sau poate apărea dacă pericardita aseptică este complicată de apariția unei septicemii. Se manifestă prin febră, frisoane, septicemie și semne de infecție în altă regiune a corpului, iar în general are prognostic rezervat. Diagnosticul se stabilește prin examinarea fluidului pericardic. De asemenea, pericardita acută poate complica infecțiile virale, piogene, cu micobacterii sau infestațiile fungice apărute la pacienții cu infecție HIV.

Pericardita din insuficiența renală apare la până la o treime dintre pacienții cu uremie cronică (*pericardită uremică*), este observată și la pacienți în curs de dializă cronică

având concentrații sangvine normale de uree și creatinină și este numită *pericardită asociată dializei*. Aceste două forme de pericardită pot fi fibrinoase și în general se asociază cu o efuziune care poate fi sangvinolentă. Frecătura pericardică este frecventă, dar durerea de obicei este absentă sau ușoară. Tratamentul cu un AINS sau intensificarea dializei sunt de obicei metode terapeutice adecvate. Ocazional apare tamponadă, situație în care devine necesară pericardiocenteza. Când pericardita din insuficiența renală este recurentă sau persistentă, ar trebui creată o fereastră pericardică sau poate fi necesară pericardiectomia.

Pericardita din *bolile neoplazice* este consecința extensiei sau a invaziei metastatice a pericardului (de obicei tumorile primare sunt cancer pulmonar, cancer mamar, melanom malign, limfom, leucemie); complicații care apar ocazional sunt durere, aritmii atriale și tamponadă. Diagnosticul se stabilește prin evaluarea citologică a lichidului pericardic sau prin biopsie pericardică. *Iradierea mediastinală* pentru un neoplasm poate cauza pericardită acută și/sau pericardită constrictivă cronică după eradicarea tumorii. Etiologii neobișnuite ale pericarditei acute sunt sifilisul, infecțiile fungice (histoplasmoză, blastomicoză, aspergiloză și candidoză) și infestațiile parazitare (amibiază, toxoplasmoză, echinococoză, trichinoză).

EFUZIUNILE PERICARDICE CRONICE

Efuziuni pericardice cronice sunt întâlnite uneori la pacienți fără istoric de pericardită acută. Pot produce relativ puține simptome, fiind identificate în urma detectării radiografice a măririi siluetei cardiace. Una dintre cauzele frecvente este tuberculoza.

Alte cauze

Mixedemul poate produce efuziune pericardică cronică (uneori masivă), însă rareori determină tamponadă cardiacă. Silueta cardiacă este mult mărită, iar evaluarea ecocardiografică permite diferențierea între cardiomegalie și efuziunea pericardică. Diagnosticul de mixedem se confirmă prin testarea funcției tiroidiene. Efuziunea pericardică mixedematoasă răspunde la terapia de substituție cu hormoni tiroidieni.

Revărsate pericardice cronice pot fi cauzate și de neoplasme, LES, artrită reumatoidă, infestații micotice, radioterapie toracică, infecții piogene și chilopericard; aceste etiologii trebuie avute în vedere la pacienți cu istoric sugestiv.

Aspirația și analiza fluidului pericardic sunt adeseori utile pentru stabilirea diagnosticului. Fluidul pericardic ar trebui analizat după cum a fost descris mai sus. Lichidul pericardic franc sangvinolent este de cele mai multe ori produs de un neoplasm, tuberculoză, insuficiență renală sau acumulare lentă de sânge de la nivelul unui anevrism aortic. Pericardiocenteza rezolvă efuziunile mari, însă în caz de recurență este necesară pericardiectomia. Pentru a preveni reacumularea de fluid se pot instila intrapericardic agenți sclerozanți sau agenți antineoplazici (de exemplu, bleomicină).

PERICARDITA CONSTRICTIVĂ CRONICĂ

Această afecțiune apare când vindecarea unei epicardite acute fibrinoase sau serofibrinoase ori resorbția unei efuziuni pericardice cronice este urmată de obliterarea cavității pericardice cu formarea unui țesut de granulație. Acesta din urmă se contractă progresiv și formează o cicatrice rigidă care înglobează inima și interferează cu umplerea ventriculară. În țările dezvoltate – unde această afecțiune are incidență înaltă – o mare parte dintre cazuri au etiologie tuberculoasă, dar în America de Nord aceasta este la momentul actual o cauză rară. Pericardita constrictivă cronică poate apărea după o infecție virală acută sau recurentă ori după pericardită idiopatică, în urma unor traumatisme cu formarea locală a unui cheag sangvin, după intervenții chirurgicale cardiace de orice tip, după iradiere mediastinală, infecții purulente, histoplasmoză, afecțiuni neoplazice (în special cancer mamar, cancer pulmonar sau limfom), artrită reumatoidă, LES și insuficiență renală cronică cu uremie tratată prin dializă cronică. La mulți pacienți cauza afectării pericardice nu este determinată, iar în cazul lor evenimentul inițial a fost probabil un episod asimptomatic sau uitat de pericardită virală (acută sau idiopatică).

Anomalia fiziologică fundamentală la pacienții cu pericardită constrictivă cronică este incapacitatea ventriculilor de a se umple din cauza limitărilor impuse de pericardul rigid și îngroșat sau de fluidul pericardic în tensiune. În pericardita constrictivă umplerea ventriculară nu este limitată în cursul protodiastolei, dar se reduce brusc când este atinsă limita elastică a pericardului, în timp ce în tamponada cardiacă umplerea ventriculară este împiedicată pe toată durata diastolei. În ambele afecțiuni, volumul telediastolic ventricular și volumul bătaie sunt scăzute, iar presiunile telediastolice în ambii ventriculi și presiunile medii de la nivelul atriilor, al venelor pulmonare și al venelor sistemice sunt crescute în mod similar, între ele existând diferențe de maxim 5 mmHg. În ciuda acestor modificări hemodinamice, în pericardita constrictivă cronică funcția miocardică poate fi normală sau doar ușor afectată. Însă procesul fibrotic se poate extinde în miocard producând fibroză și atrofie miocardică, situație în care congestia venoasă este cauzată de efectul combinat al leziunilor pericardice și miocardice.

În pericardita constrictivă, traseele presiunilor atrială dreaptă și atrială stângă au forma literei M, cu pante x și y proeminente; panta y, care este absentă sau diminuată în caz de tamponadă cardiacă, este cea mai pronunțată deflexiune la pacienții cu pericardită constrictivă, reflectând umplerea precoce rapidă a ventriculilor. Panta y este oprită de creșterea rapidă a presiunii atriale în protodiastolă, când umplerea ventriculară este afectată de pericardul care exercită un efect constrictiv. Aceste modificări caracteristice sunt transmise către venele jugulare, care sunt ușor vizibile la inspecție. În caz de pericardită constrictivă, traseele de presiune ale ambilor ventriculi prezintă aspectul caracteristic de „radical" în cursul diastolei. Aceste modificări hemodinamice, deși sunt caracteristice, nu sunt patognomonice

pentru pericardita constrictivă și pot fi observate inclusiv în cazul unor cardiomiopatii caracterizate prin restricție a umplerii ventriculare (Cap. 21) (Tabelul 22-2).

MANIFESTĂRI CLINICE ȘI PARACLINICE

Pacienții prezintă frecvent stare de slăbiciune, oboseală, creștere ponderală, mărirea circumferinței abdominale, disconfort abdominal, abdomen proeminent și edeme. Aspectul este de boală cronică, iar în formele avansate se constată anasarcă, atrofie a musculaturii scheletice și cașexie. Dispneea de efort este frecventă și poate apărea ortopnee, cu toate că aceasta de obicei nu este severă. Insuficiența ventriculară stângă acută (edem pulmonar acut) este foarte rară. Venele cervicale sunt destinse și rămân astfel chiar și după tratament diuretic intensiv, iar presiunea venoasă nu scade în cursul inspirației (*semnul Kussmaul*). Acesta din urmă este frecvent în pericardita cronică, dar poate apărea și în caz de stenoză tricuspidiană, infarct ventricular drept și cardiomiopatie restrictivă.

Presiunea pulsului este normală sau redusă. În aproximativ o treime dintre cazuri poate fi detectat puls paradoxal (p. 257). Hepatomegalia congestivă este pronunțată și poate perturba funcția hepatică, determinând apariția icterului; ascita este frecventă și de obicei mai pronunțată decât edemele declive. Șocul apexian este atenuat și uneori cu aspect retractil în sistolă (*semnul Broadbent*). Zgomotele cardiace sunt percepute ca distante; adeseori la apex se constată un zgomot trei cardiac (impact pericardic) produs la 0,09-0,12 secunde după închiderea valvei aortice; este determinat de oprirea bruscă a umplerii ventriculare. Uneori este prezent un suflu sistolic de insuficiență tricuspidiană.

Traseele *ECG* arată frecvent hipovoltaj al complexelor QRS și aplatizare sau inversie difuză a undelor T. Aproximativ o treime dintre pacienți prezintă fibrilație atrială. *Radiografia toracică* arată cordul normal sau ușor mărit; calcificările pericardice apar cel mai frecvent în pericardita tuberculoasă.

La fel cum semnele obișnuite de afectare cardiacă (sufluri, dilatație cardiacă) sunt puțin pronunțate sau absente în pericardita constrictivă cronică, hipertrofia hepatică și disfuncția hepatică asociate cu icter și ascită rezistentă la tratament pot conduce în mod eronat către diagnosticul de ciroză hepatică. Această eroare poate fi evitată prin inspecția atentă a venelor cervicale la pacienții cu ascită și hepatomegalie. Dat fiind tabloul clinic care indică ciroză hepatică, însă cu adăugarea distensiei venelor gâtului, este important să se identifice îngroșarea pericardului pe imaginile de CT (Fig. 12-8) sau RMN, pentru a diagnostica în mod corect această formă curabilă sau remediabilă de boală cardiacă.

Ecocardiograma transtoracică bidimensională arată în mod tipic îngroșare pericardică, dilatație a venei cave inferioare și a venelor hepatice și oprire bruscă a umplerii ventriculare în protodiastolă, cu funcție sistolică ventriculară normală și aplatizare a peretelui posterior al ventriculului stâng. Uneori se observă dilatație atrială, în special la pacienții cu fiziologie constrictivă prezentă timp îndelungat. La ecocardiografia Doppler se constată un tipar distinct de viteză a fluxului transvalvular. În cursul inspirației apare reducere exagerată a vitezei de circulație a sângelui prin venele pulmonare și valva mitrală, precum și deplasarea către stânga a septului ventricular; în cursul inspirației se produc modificări în sens opus. Viteza diastolică a sângelui la trecerea din vena cavă în atriul drept și prin valva tricuspidă crește exagerat în cursul inspirației și scade puternic în cursul expirației (**Fig. 22-5**). Însă ecocardiografia nu poate exclude cu certitudine diagnosticul de pericardită constrictivă. RMN și CT (**Fig. 22-6**) sunt metode cu acuratețe mai mare decât ecocardiografia pentru confirmarea sau infirmarea prezenței unui pericard îngroșat. Însă îngroșarea pericardică și chiar calcificările pericardice nu sunt sinonime cu pericardita constrictivă, din moment ce pot fi prezente fără a afecta în mod serios umplerea ventriculară.

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

La fel ca și pericardita constrictivă cronică, cordul pulmonar (Cap. 17) poate fi asociat cu hipertensiune venoasă sistemică severă, însă în acest caz congestia pulmonară este redusă; cordul nu este de obicei dilatat, iar uneori este prezent puls paradoxal. Însă în cordul pulmonar afectarea parenchimului pulmonar este de obicei evidentă și presiunea venoasă *scade* în cursul inspirației (adică semnul Kussmaul este negativ). *Stenoza tricuspidiană* (Cap. 20) poate de asemenea simula pericardita constrictivă cronică; hepatomegalia congestivă, splenomegalia, ascita și distensia venoasă pot fi la fel de proeminente. Însă în caz de stenoză tricuspidiană se constată un suflu caracteristic, precum și un suflu de stenoză mitrală asociată. La pacienții cu stenoză tricuspidiană nu apare puls paradoxal și pe traseul pulsului venos jugular *nu* se înregistrează pantă *y* abruptă și profundă, fapt

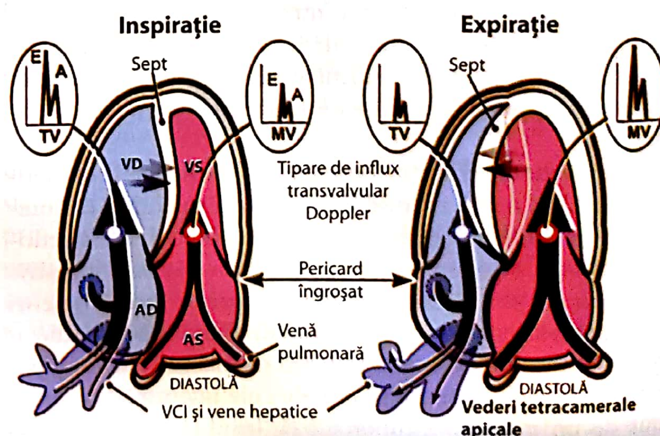


FIGURA 22-5
Pericardită constrictivă. Schemă Doppler a modificărilor din cursul respirației pentru fluxurile sangvine mitral și tricuspidian. Evaluarea Doppler pulsată a influxului mitral (MV) și tricuspidian (TV) evidențiază tipare reciproce de umplere ventriculară. *(Bernard E. Bulwer, MD; cu permisiune.)*

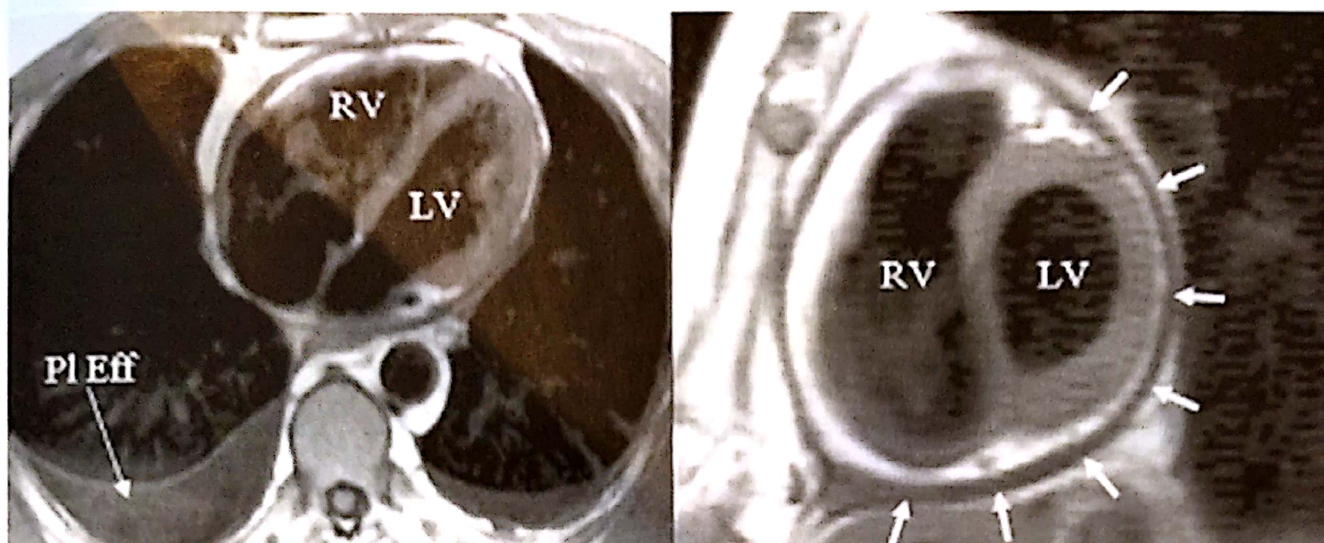


FIGURA 22-6

Imagine de rezonanţă magnetică cardiovasculară la un pacient cu pericardită constrictivă. În dreapta este o imagine a ventriculilor în ax scurt, observându-se cum pericardul îngroşat cuprinde inima (săgeţile). În partea stângă este o vedere transaxială care arată pericardul îngroşat (mai ales la nivelul inimii drepte), dar şi o efuziune pleurală (Pl Eff). LV, ventricul stâng; RV, ventricul drept. *[După D. Pennell: Cardiovascular magnetic resonance, in DP Zipes et al (eds): Braunwald's Heart Disease, 7th ed. Philadelphia, Elsevier, 2005.]*

care permite diferenţierea acestei boli de pericardita cronică constrictivă.

Deoarece pericardita constrictivă poate fi corectată chirurgical, este important ca aceasta să fie diferenţiată de cardiomiopatia restrictivă (Cap. 21), care produce anomalii fiziologice similare (restricţia umplerii ventriculare). La mulţi dintre aceşti pacienţi peretele ventricular apare îngroşat la examinarea ecocardiografică (Tabelul 22-2). Trăsăturile care favorizează diagnosticul de cardiomiopatie restrictivă în loc de pericardită constrictivă cronică includ bătăi apicale bine definite, dilataţie cardiacă şi ortopnee pronunţată cu episoade de insuficienţă ventriculară stângă acută, hipertrofie ventriculară stângă, zgomote de galop (în locul unui zgomot pericardic), bloc de ramură şi uneori unde Q anormale pe traseele ECG. Particularităţile ecocardiografice tipice ale pericarditei constrictive (vezi mai sus) sunt utile pentru diagnosticul diferenţial faţă de pericardita constrictivă (Fig. 22-5). Evaluarea CT (de obicei cu contrast) şi RMN este esenţială pentru diferenţierea cardiomiopatiei restrictive de pericardita constrictivă cronică. În cazul celei dintâi pereţii ventriculari sunt hipertrofiaţi, pe când în cazul celei din urmă pericardul este îngroşat şi uneori calcificat. Când un pacient are insuficienţă cardiacă congestivă progresivă, invalidantă şi neresponsivă la tratament, iar totodată prezintă oricare dintre caracteristicile bolii cardiace constrictive, se recomandă efectuarea unei ecocardiografii Doppler (pentru a înregistra efectele respiraţiei asupra fluxurilor transvalvulare) şi RMN sau CT pentru a confirma sau infirma pericardita constrictivă, deoarece aceasta este de obicei curabilă.

℞ Tratament: PERICARDITA CONSTRICTIVĂ

Rezecţia pericardică este singurul tratament definitiv pentru pericardita constrictivă, însă restricţia dietetică de sodiu şi administrarea de diuretice reprezintă măsuri utile pentru pregătirea preoperatorie. La pacienţi > 50 de ani se recomandă arteriografie coronariană preoperatorie, pentru a exclude prezenţa bolii coronariene. Beneficiile obţinute în urma decorticării cardiace sunt de obicei progresive în decurs de mai multe luni. Riscul asociat cu această operaţie depinde de extensia pătrunderii în miocard a calcificării, de severitatea atrofiei miocardice, extensia disfuncţiei hepatice şi/sau renale secundare şi de starea generală a pacientului. Mortalitatea operatorie este 5-10%; pacienţii cu formele cele mai severe de boală au riscul cel mai mare. Prin urmare, tratamentul chirurgical ar trebui efectuat relativ devreme în evoluţia bolii.

Pericardita efuziv-constrictivă subacută

Această formă de afectare pericardică se caracterizează prin asocierea dintre o efuziune pericardică în tensiune şi constricţia cordului de către pericardul îngroşat. Are în comun numeroase manifestări atât cu efuziunile pericardice cronice care produc compresie cardiacă, cât şi cu constricţia pericardică. Poate fi cauzată de tuberculoză (vezi mai jos), episoade multiple de pericardită acută idiopatică, radioterapie, pericardită traumatică, insuficienţă renală, sclerodermie

și neoplasme. Cordul este în general dilatat, iar pulsul paradoxal și o pantă x descendentă proeminentă (fără o pantă y proeminentă) sunt prezente pe traseele presiunilor atrială și jugulară. După pericardiocenteză, modificările fiziologice se schimbă de la cele specifice tamponadei cardiace către cele specifice constricției pericardice, cu semnul „radicalului" pe traseul presiunii ventriculare și cu pantă y proeminentă pe traseele presiunii atrială și jugulară. În plus, presiunea intrapericardică și presiunea venoasă centrală scad, însă nu ajung la normal. Diagnosticul poate fi stabilit prin pericardiocenteză urmată de biopsie pericardică. La mulți pacienți afecțiunea progresează către forma constrictivă cronică a bolii. Excizia largă a pericardului visceral și a celui parietal reprezintă de obicei un tratament eficace.

TUBERCULOZA PERICARDICĂ



Această infecție cronică este o cauză frecventă a efuziunilor pericardice cronice, cu toate că într-o măsură mai mică în Statele Unite decât în Africa, Asia, Orientul Mijlociu și alte regiuni ale globului aflate în curs de dezvoltare, unde tuberculoza activă este endemică. Tabloul clinic este cel al unei afecțiuni sistemice cronice la un pacient cu efuziune pericardică. Este important să se aibă în vedere acest diagnostic la pacienții cunoscuți cu tuberculoză ori infecție cu HIV și care prezintă febră, durere toracică, scădere ponderală și mărire a siluetei cardiace de etiologie nedeterminată. Tratamentul este foarte eficace, însă cu toate acestea nediagnosticarea unei efuziuni pericardice tuberculoase poate avea consecințe severe. Dacă etiologia efuziunii pericardice cronice rămâne nedeterminată, în ciuda analizei detaliate a fluidului pericardic (vezi mai sus), este indicat a se practica o biopsie pericardică (preferabil prin toracotomie limitată). Dacă o confirmare definitivă tot nu poate fi realizată, însă specimenul prezintă granuloame și cazeum, se recomandă începerea tratamentului antituberculos.

Dacă biopsia arată îngroșarea pericardului, este indicată pericardiectomie pentru a preveni constricția, o complicație severă a tuberculozei ce apare la aproximativ jumătate din pacienții cu efuziune pericardică tuberculoasă, în ciuda tratamentului antituberculos și cu glucocorticoizi. Constricția cardiacă tuberculoasă ar trebui tratată chirurgical în timp ce pacientul primește tratament antituberculos. La mulți pacienți apare pericardită efuziv-constrictivă subacută.

ALTE AFECȚIUNI ALE PERICARDULUI

Chisturile pericardice apar sub forma unor deformări rotunde sau lobulare ale siluetei cardiace, de obicei la nivelul unghiului cardio-frenic drept. Sunt asimptomatice, iar semnificația clinică majoră este dată de posibilitatea confundării lor cu o tumoră, anevrism ventricular sau cardiomegalie masivă. *Tumorile* care afectează pericardul sunt de obicei leziuni secundare cu originea la nivelul unor neoplasme care pornesc de la mediastin sau invadează mediastinul, cum ar fi carcinom pulmonar, carcinom mamar, limfom sau melanom. Cea mai frecventă tumoră malignă *primară* este mezoteliomul. Tabloul clinic obișnuit al unei tumori pericardice maligne este reprezentat de formarea treptată a unei efuziuni pericardice (adeseori sangvinolente). Explorarea chirurgicală este necesară pentru stabilirea unui diagnostic definitiv și pentru a realiza un tratament definitiv sau – mai frecvent – paliativ.

BIBLIOGRAFIE

AXEL L.: Assessment of pericardial disease by magnetic resonance and computed tomography. *J Magn Reson Imaging* 19:816, 2004.

HOIT B. D.: Management of effusive and constrictive pericardial heart disease. *Circulation* 105:2939, 2002.

IMAZIO M. et al.: Diagnosis an management of pericardial diseases. *Nat Rev Cardiol* 6:743, 2009.

LANGE R. A., HILLIS L. D.: Acute pericarditis. *N Engl J Med* 351:2195, 2004.

LEWINTER M., KABBANI S.: Pericardial diseases, in *Braunwald's Heart Disease*, 8th ed, P. Libby et al (eds). Philadelphia, Saunders, 2008.

MAISCH B. et al.: Guidelines on the diagnosis and management of pericardial diseases executive summary: the Task Force on the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 25:587, 2004

MAYOSI B. M. et al.: Tuberculous pericarditis. Circulation 112:3608,.2005.

———: Contemporary trends in the epidemiology and management of cardiomyopathy and pericarditis in Sub-Saharan Africa. *Heart* 93:1176, 2007.

RAJAGOPALAN N et al: Comparison of new Doppler echocardiographic methods to differentiate constrictive pericardial heart disease and restrictive cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 87:86, 2001.

CAPITOLUL 23

TUMORILE ȘI TRAUMATISMELE CORDULUI

Eric H. Awtry ■ Wilson S. Colucci

TUMORILE CORDULUI

TUMORI PRIMARE

Tumorile primare ale cordului sunt rare. Aproximativ trei sferturi dintre acestea sunt benigne (din care mai mult de jumătate sunt mixoame). Tumorile maligne – aproape toate sarcoame – reprezintă 25% din tumorile cardiace primare (Tabelul 23-1). Toate tumorile cardiace, indiferent de tipul patologic, au potențialul de a cauza complicații care pun în pericol viața. Multe tumori sunt în prezent curabile prin tratament chirurgical; prin urmare, stabilirea precoce a diagnosticului este esențială.

Prezentare clinică

Tumorile cardiace se prezintă printr-o gamă largă de manifestări cardiace și non-cardiace, dependente în mare parte de localizarea și dimensiunile maselor tumorale. Multe dintre manifestări sunt semne nespecifice ale unor afecțiuni cardiace mai frecvente, cum ar fi durere toracică, sincopă, insuficiență cardiacă, sufluri, aritmii, tulburări de conducere și revărsat pericardic cu sau fără tamponadă. În plus, mai pot apărea fenomene embolice și simptome constituționale.

Mixomul

Mixoamele reprezintă tipul cel mai frecvent de tumori cardiace primare la toate grupele de vârstă, constituind între o treime și jumătate din totalul cazurilor identificate la autopsie și aproximativ trei sferturi din tumorile tratate chirurgical. Apar la toate vârstele, cel mai frecvent între decadele a treia și a șasea de viață, având incidență mai mare la sexul feminin. Aproximativ 90% dintre mixoame sunt sporadice; restul sunt ereditare, cu transmitere autozomal dominantă. Mixoamele familiale apar frecvent în contextul unui sindrom (complexul Carney) care include: (1) mixoame (cardiace, cutanate și/sau mamare), (2) leziuni lentiginoase și/sau nevi pigmentari și (3) hiperactivitate endocrină (afectare suprarenaliană nodulară primară cu sau fără sindrom Cushing, tumori testiculare și/sau adenoame hipofizare cu gigantism sau acromegalie). Combinații specifice de manifestări sunt denumite sindrom *NAME* (nevi, mixom atrial, neurofibrom mixoid, efelide) și sindrom *LAMB* (leziuni lentiginoase, mixom atrial și nevi albaștri), cu toate că probabil aceste sindroame reprezintă subcategorii ale complexului Carney. Baza genetică a acestui complex nu a fost elucidată complet; însă pacienții au frecvent mutații ale genei supresoare tumorale *PRKAR1A*, care codifică subunitatea reglatoare a protein-kinazei A de tip I-α.

Din punct de vedere patologic, mixoamele sunt structuri gelatinoase compuse din celule mixomatoase incluse într-o stromă bogată în glicozaminoglicani. Majoritatea sunt pedunculate, având un pedicul fibrovascular și diametru mediu 4-8 cm. În general sunt solitare și localizate la nivel atrial, mai ales în atriul stâng, unde apar de obicei la nivelul septului interatrial în vecinătatea fosei ovale. Spre deosebire de tumorile sporadice, tumorile mixomatoase familiale sau sindroamele mixomatoase apar la indivizi mai tineri, sunt adeseori multiple, pot avea localizare ventriculară și au probabilitate mai mare de recurență după rezecția inițială.

Mixoamele se prezintă de obicei prin semne și simptome obstructive. Cea mai frecventă prezentare clinică

TABELUL 23-1

INCIDENȚA RELATIVĂ A TUMORILOR PRIMARE ALE CORDULUI

TIP	NUMĂR	PROCENTAJ
Benigne	199	58.0
Mixom	114	33,2
Rabdomiom	20	5,8
Fibrom	20	5,8
Hemangiom	17	5.0
Nodal atrioventricular	10	2,9
Cu celule granulare	4	1,2
Lipom	2	0,6
Paragangliom	2	0,6
Hamartom miocitar	2	0,6
Cardiomiopatie histiocitoidă	2	0,6
Pseudotumoră inflamatorie	2	0,6
Alte tumori benigne	4	1,2
Maligne	144	42.0
Sarcom	137	39,9
Limfom	7	2,1

Sursă: modificat după Burke A., Virmani R.: *Atlas of Tumour Pathology. Tumours of the Heart and Great Vessels*. Washington, DC, Armed Forces Institute of Pathology, 1996, p. 231.

seamănă cu cea a bolii mitrale – stenoză secundară prolapsului tumoral în orificiul mitral sau insuficiență produsă de traumatismele valvulare induse de tumoră. Mixoamele ventriculare pot cauza obstrucție a tractului de ejecție similară cu cea cauzată de stenoza subaortică sau subpulmonară. Simptomele și semnele de mixom pot fi bruște sau poziționale (din cauza efectului gravitației asupra poziției tumorii). Un zgomot caracteristic cu tonalitate joasă poate fi perceput la auscultație în protodiastolă sau mezodiastolă; este numit „clacment tumoral" și se consideră că apare în urma impactului tumorii cu valva mitrală sau cu peretele ventricular. Mixoamele se pot prezenta și prin evenimente embolice periferice sau pulmonare, ori prin semne și simptome constituționale precum febră, scădere ponderală, cașexie, stare generală modificată, artralgii, erupție cutanată, degete hipocratice, fenomen Raynaud, hipergamaglobulinemie, anemie, policitemie, leucocitoză, creșterea vitezei de sedimentare a eritrocitelor, trombocitopenie sau trombocitoză. Deloc surprinzător, pacienții cu mixoame sunt frecvent diagnosticați în mod eronat cu endocardită, boală vasculară de colagen sau sindrom paraneoplazic.

Ecocardiografia transtoracică bidimensională sau cea transesofagiană omniplan sunt utile pentru diagnosticarea mixoamelor cardiace și permit evaluarea dimensiunilor tumorale și a locului de atașare tumorală, ambele caracteristici fiind importante pentru planificarea exciziei chirurgicale (**Fig. 23-1**). CT și RMN oferă informații importante despre dimensiunile, forma, compoziția și caracteristicile de suprafață ale tumorii (**Fig. 23-2**).

Deși cateterizarea cardiacă și angiografia erau în trecut efectuate de rutină înainte de rezecția tumorală, acestea nu mai sunt considerate obligatorii când sunt disponibile suficiente informații obținute pe cale neinvazivă și când alte afecțiuni cardiace (de exemplu, boală coronariană) sunt considerate improbabile. În plus, cateterizarea cavității unde se află tumora se asociază cu risc de embolizare tumorală. Deoarece mixoamele sunt ereditare, este indicat screeningul ecocardiografic al rudelor de gradul întâi, mai ales dacă pacientul este tânăr și are tumori multiple sau semne de sindrom mixomatos.

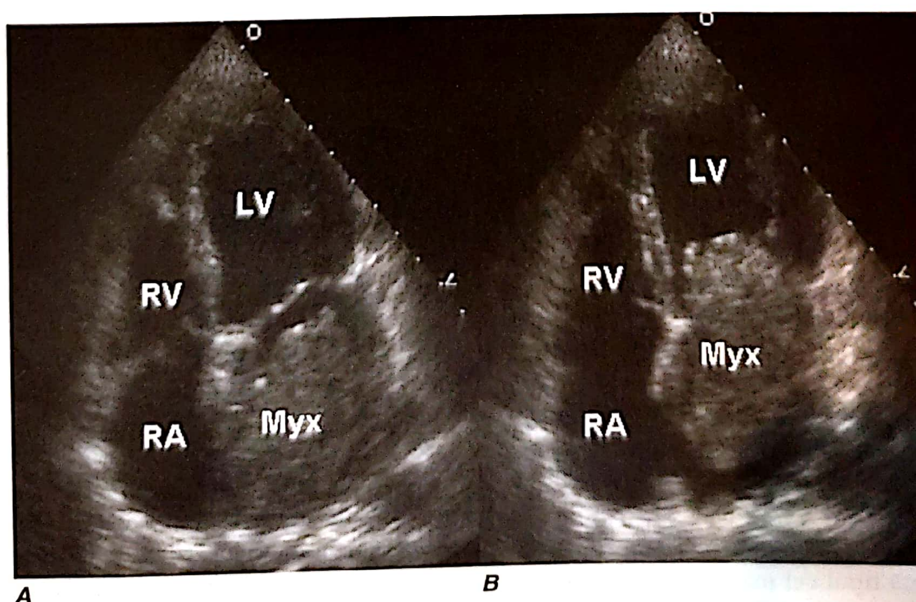


FIGURA 23-1

Ecocardiogramă transtoracică ce evidențiază un mixom atrial voluminos. Mixomul (Myx) umple în totalitate atriul stâng în sistolă (*imaginea* ***A***) și prolabează prin valva mitrală în ventriculul stâng (LV) în cursul diastolei (*imaginea* ***B***). RA, atriu drept; RV, ventricul drept. *(După Michael Tsang.)*

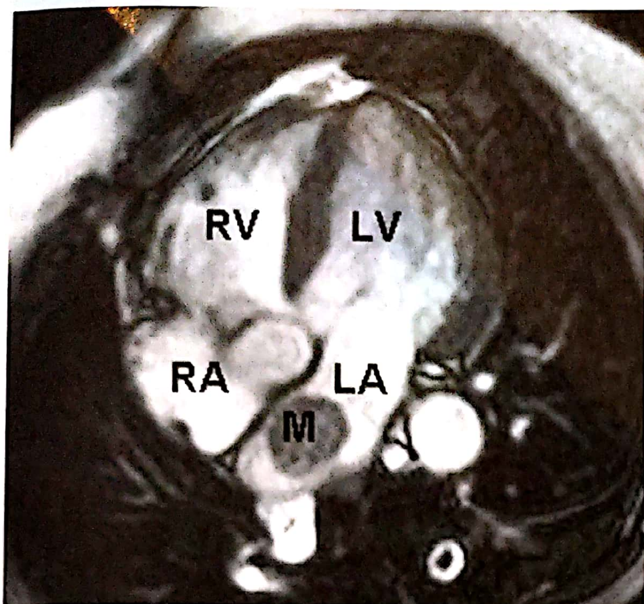


FIGURA 23-2
RMN-ul cardiac ce evidențiază o formațiune tumorală rotundă (M) în atriul stâng (LA). Evaluarea patologică la momentul operației a stabilit diagnosticul de mixom atrial. LV, ventricul stâng; RA, atriu drept; RV, ventricul drept.

℞ Tratament: TUMORI PRIMARE

Indiferent de volumul tumoral, este indicată excizia chirurgicală cu bypass cardio-pulmonar; în general, acest tratament este curativ. Mixoamele sunt recurente în aproximativ 12-22% dintre cazurile ereditare și în numai 1-2% dintre cazurile sporadice. Recurențele tumorale sunt cauzate de obicei de prezența unor leziuni multifocale în cazul celor dintâi și de rezecția inadecvată în cazul celor din urmă.

Alte tumori benigne

Lipoamele cardiace, deși sunt relativ frecvente, reprezintă de obicei constatări incidentale la autopsie; însă pot atinge 15 cm și pot produce simptome prin interferență mecanică cu funcția cardiacă, aritmii sau tulburări de conducere; totodată, se pot prezenta sub forma unei anomalii a siluetei cardiace pe radiografia toracică. *Fibroelastoamele papilare* sunt cele mai frecvente tumori ale valvelor cardiace. Deși de obicei sunt silențioase din punct de vedere clinic, ele pot produce disfuncție valvulară și pot emboliza distal, producând atacuri ischemice tranzitorii, accident vascular cerebral sau infarct miocardic. Prin urmare, aceste tumori ar trebui rezecate chiar dacă sunt asimptomatice. Rabdomioamele și fibroamele sunt cele mai frecvente tumori cardiace la sugari și copii și de obicei apar la nivelul ventriculilor, unde produc obstrucție mecanică a fluxului sangvin, mimând astfel stenoza valvulară, insuficiența cardiacă congestivă (ICC), cardiomiopatia restrictivă sau hipertrofică sau constricția pericardică. *Rabdomioamele* sunt probabil excrescențe hamartomatoase, sunt multiple în 90% dintre cazuri și se asociază puternic cu scleroza tuberoasă. Aceste tumori au tendința de a regresa complet sau parțial; numai cele care produc obstrucție necesită rezecție chirurgicală. Fibroamele sunt de obicei unice, adeseori calcificate, tind să crească progresiv și să producă simptome obstructive și ar trebui rezecate. *Hemangioamele* și *mezotelioamele* sunt în general tumori mici – de cele mai multe ori localizate intramiocardic – și pot cauza tulburări de conducere atrioventriculară (AV) și chiar moarte subită din cauza dezvoltării lor cu predilecție în regiunea nodului AV. Alte tumori benigne ale cordului sunt *teratom*, *chemodectom*, *neurilemom*, *mioblastom cu celule granulare* și *chisturi bronhogene*.

Sarcomul

Aproape toate tumorile maligne cardiace primare sunt sarcoame (diverse tipuri histologice). În general, aceste tumori se caracterizează prin progresie rapidă ce culminează cu decesul pacientului în decurs de câteva săptămâni sau luni de la momentul prezentării, din cauza tulburărilor hemodinamice, a invaziei locale sau a metastazelor la distanță. Sarcoamele afectează în general partea dreaptă a inimii, se caracterizează prin creștere rapidă, invadează frecvent spațiul pericardic și pot obstrua cavitățile cardiace sau vena cavă. Este posibil ca sarcoamele să apară și în partea stângă a cordului, unde pot fi confundate cu mixoamele.

℞ Tratament: SARCOMUL

La momentul prezentării, sarcoamele sunt de obicei mult prea larg diseminate în organism pentru a mai permite excizia chirurgicală. Deși există raportări despre tratamente paliative folosind chirurgie, radioterapie și/sau chimioterapie, răspunsul sarcoamelor cardiace la aceste terapii este în general nesatisfăcător. Singura excepție par a fi limfosarcoamele cardiace, care răspund la tratamentul combinat cu chimioterapie și radioterapie.

METASTAZELE CARDIACE

Metastazele cardiace sunt mult mai frecvente decât tumorile primare, iar incidența acestora probabil va crește pe măsură ce speranța de viață a pacienților cu diverse forme de neoplasme maligne este extinsă de terapii tot mai eficace. Deși metastaze cardiace apar la 1-20% dintre toate tipurile tumorale, incidența relativă este înaltă îndeosebi la pacienții cu melanom și într-o măsură mai mică la cei cu leucemie sau limfom. În termeni absoluți, tumorile primare care metastazează cel mai frecvent la nivel cardiac sunt carcinomul mamar și cel pulmonar, fapt care reflectă incidența ridicată a acestor cancere. Metastazele cardiace apar aproape întotdeauna în contextul unei diseminări sistemice largi a cancerului, iar de cele mai multe ori focarul tumoral primar este

prezent sau există leziuni secundare în alte zone ale cavității toracice. Cu toate acestea, există și cazuri în care metastazele cardiace reprezintă prezentarea inițială a unei tumori extratoracice.

Metastazele cardiace se produc prin diseminare hematogenă sau limfatică ori prin invazie tumorală directă. În general apar sub forma unor noduli mici și fermi; poate apărea și infiltrație difuză, în special în cazul sarcoamelor sau al neoplasmelor hematologice. Pericardul este afectat cel mai frecvent, fiind urmat de miocardul oricărei cavități cardiace și rareori de endocard și de valvele cardiace.

Metastazele cardiace sunt manifeste clinic în numai aproximativ 10% dintre cazuri, de obicei nu reprezintă cauza prezentării pacientului și doar rareori cauzează decesul. Majoritatea apar în contextul unui neoplasm deja diagnosticat. Când sunt simptomatice, metastazele cardiace pot produce numeroase manifestări clinice precum dispnee, pericardită acută, tamponadă cardiacă, tahiaritmii ectopice, bloc atrioventricular, ICC și mărire rapidă a siluetei cardiace pe radiografiile toracice. La fel ca în cazul tumorilor cardiace primare, prezentarea clinică reflectă mai mult localizarea și volumul tumorii și nu tipul histologic al acesteia. Multe dintre semne și simptome pot fi și consecința miocarditei, a pericarditei sau a cardiomiopatiei induse de radioterapie sau chimioterapie.

Modificările electrocardiografice (ECG) sunt nespecifice. Pe radiografiile toracice silueta cardiacă apare de obicei normală, însă uneori este mărită sau cu contur anormal. Ecocardiografia este utilă pentru identificarea efuziunilor pericardice și vizualizarea metastazelor mai mari, cu toate că CT și imagistica cu radionuclizi (galiu sau taliu) definesc mai bine limitele tumorilor. RMN-ul produce imagini de calitate excelentă și joacă un rol central în evaluarea diagnostică a metastazelor cardiace și a tumorilor cardiace în general. Pericardiocenteza permite uneori stabilirea unui diagnostic citologic specific la pacienții cu efuziuni pericardice maligne. Angiografia este rareori necesară, dar poate delimita leziunile izolate.

℞ Tratament: METASTAZELE CARDIACE

Majoritatea pacienților cu metastaze cardiace au forme avansate de cancer; prin urmare, terapia este în general paliativă și constă din tratamentul tumorii primare. Efuziunile pericardice maligne ar trebui drenate prin pericardiocenteză. Instilarea concomitentă a unui agent sclerozant (de exemplu, tetraciclină) poate întârzia sau preveni reacumularea efuziunii, în timp ce crearea unei ferestre pericardice permite drenajul efuziunii în spațiul pleural.

LEZIUNILE CARDIACE TRAUMATICE

Leziunile cardiace traumatice pot fi cauzate de traumatisme penetrante sau nepenetrante. *Leziunile penetrante* sunt produse cel mai frecvent de plăgi prin împușcare sau tăiere, iar locul de intrare este de obicei evident. *Leziunile nepenetrante* se produc cel mai frecvent în cursul accidentelor rutiere (prin decelerare rapidă sau prin impactul toracelui cu volanul), care pot fi asociate cu leziuni cardiace semnificative chiar și în absența semnelor externe de traumatisme toracice.

Contuziile miocardice reprezintă cea mai frecventă formă de leziuni cardiace nepenetrante și inițial pot fi trecute cu vederea la pacienții traumatizați, deoarece atenția clinică se orientează către alte leziuni mai evidente. Necroza miocardică apare ca o consecință directă a contuziei sau din cauza lacerațiilor coronariene traumatice sau a trombozei coronariene. Miocardul afectat de contuzie este similar din punct de vedere patologic cu miocardul afectat de infarct și poate produce aritmii atriale sau ventriculare, tulburări de conducere (de exemplu, bloc de ramură) sau anomalii ECG similare cu cele observate la pacienții cu infarct sau pericardită. Prin urmare, este important ca la un pacient cu traumatism să se ia în considerare contuzia cardiacă drept cauză a modificărilor ECG altfel neexplicate. Creatin-kinaza serică (izoenzima CK-MB) este mărită la aproximativ 20% dintre pacienții cu traumatisme toracice, dar poate fi crescută în mod fals în prezența leziunilor masive ale musculaturii scheletice. În acest context, troponinele cardiace sunt mai specifice pentru identificarea leziunilor cardiace. Ecocardiografia se folosește pentru detectarea sechelelor structurale și funcționale ale contuziei, cum ar fi anomalii de motilitate parietală, efuziune pericardică, disfuncție valvulară și ruptură ventriculară. Deși testarea cu radionuclizi permite detectarea contuziei miocardice, rolul acesteia este limitat în contextul disponibilității pe scară largă a ecocardiografiei.

Ruperea valvelor cardiace sau a structurilor de suport ale acestora (de obicei sunt afectate valvele tricuspidă și mitrală) conduce la insuficiență valvulară acută. Această complicație este anunțată de obicei de apariția unui suflu puternic, poate fi asociată cu insuficiență cardiacă rapid progresivă și poate fi diagnosticată prin ecografie transtoracică sau transesofagiană.

Cea mai severă consecință a leziunilor nepenetrante este ruptura miocardică, ce poate conduce la hemopericard și tamponadă (în caz de rupere de perete liber) sau șunt intracardiac (în caz de rupere a septului). Deși în general este fatală, până la 40% dintre pacienții cu ruptură cardiacă supraviețuiesc suficient de mult pentru a ajunge într-un centru specializat pentru tratamentul traumatismelor. Hemopericardul poate fi și secundar ruperii traumatice a unui vas pericardic sau a unei artere coronare. În plus, o efuziune pericardică poate apărea după săptămâni sau chiar luni de la un traumatism toracic, ca manifestare a sindromului tardiv de lezare cardiacă, care seamănă cu sindromul post-pericardiectomie (Cap. 22).

Leziunile contuzive (nepenetrante) – adeseori cu aspect benign – ale toracelui pot declanșa fibrilație ventriculară chiar și în absența semnelor clare de leziune. Acest sindrom – numit *commotio cordis* – apare cel mai frecvent la adolescenți, în timpul evenimentelor sportive (de exemplu, baseball, hochei, fotbal, lacrosse) și cel mai probabil este consecința unui impact produs la nivelul peretelui toracic

din dreptul inimii în cursul fazei susceptibile a repolarizării, imediat înainte de atingerea amplitudinii maxime a undei T. Supraviețuirea depinde de aplicarea promptă a defibrilării.

Traumatismele emoționale sau fiziologice bruște pot precipita o cardiomiopatie tranzitorie caracterizată prin disfuncție a porțiunii centrale și a apexului ventriculului stâng, asociate cu activitate hiperdinamică a bazei ventriculare. Acest sindrom – numit *sindrom Tako-Tsubo* sau *sindrom de dilatație apicală* – este mai frecvent la femei și de obicei se prezintă cu durere toracică, supradenivelare a segmentului ST în derivațiile anterioare și creștere ușoară a enzimelor cardiace, în ciuda absenței unui grad semnificativ de afectare coronariană epicardică. În fiziopatologia acestui sindrom este probabil implicat excesul de catecolamine și posibil vasospasmul coronarian. Prognosticul este favorabil, iar de obicei în decurs de câteva săptămâni apare dispariția spontană și completă a disfuncției ventriculare.

Ruperea aortei – de obicei imediat superior de valva aortică sau la locul de inserție a ligamentului arterial – este o consecință frecventă a traumatismelor toracice nepenetrante și reprezintă cea mai frecventă cauză de leziuni vasculare produse prin decelerare. Prezentarea clinică este similară cu cea a disecției aortice (Cap. 38). Presiunea arterială și amplitudinea pulsului sunt crescute la nivelul extremităților superioare și scăzute la cele inferioare, iar radiografia toracică arată lărgirea mediastinului. Ocazional, ruptura aortică este limitată de adventice, ceea ce conduce la un anevrism fals (*pseudoanevrism*) care este descoperit după luni sau ani de la leziunea inițială.

Leziunile penetrante ale cordului produse prin înjunghiere sau împușcare produc deteriorare rapidă a stării clinice și frecvent conduc la deces din cauza hemopericardului/tamponadei cardiace sau a hemoragiei masive. Cu toate acestea, în condițiile unei resuscitări imediate, până la 50% din acești pacienți supraviețuiesc suficient de mult timp pentru a ajunge la un centru specializat pentru tratamentul traumatismelor. Prognosticul depinde de mecanismul leziunii, starea clinică la momentul prezentării și cavitatea cardiacă specifică ce este afectată. Perforarea cardiacă sau coronariană iatrogenă poate apărea ca o complicație în cursul montării unor catetere venoase sau intracardiace, electrozi de stimulare sau stenturi coronariene, și se asociază cu prognostic mai bun decât alte forme de traumatisme cardiace penetrante.

Ruperea traumatică a unui vas mare în urma unor leziuni penetrante se asociază de obicei cu hemotorax și mai rar cu hemopericard. Formarea locală a unui hematom comprimă vasele mari și produce simptome de ischemie, iar uneori apar fistule AV care pot conduce la ICC cu debit crescut.

Ocazional, pacienții care supraviețuiesc unor leziuni cardiace penetrante se pot prezenta după un timp cu un suflu cardiac nou sau cu ICC din cauza insuficienței mitrale sau a unui șunt intracardiac (adică defect septal ventricular sau atrial, fistulă aorto-pulmonară sau fistulă AV coronariană) care nu a fost detectat în cursul tratamentului inițial sau a apărut ulterior. Prin urmare, victimele traumatismelor ar trebui reexaminate după câteva săptămâni de la momentul traumei inițiale. În caz de suspiciune a unei complicații mecanice, diagnosticul poate fi confirmat prin ecocardiografie sau cateterizare cardiacă.

℞ Tratament: LEZIUNILE CARDIACE TRAUMATICE

Tratamentul unei contuzii miocardice fără complicații este similar cu cel pentru infarctul miocardic, cu excepția faptului că tratamentul anticoagulant este contraindicat și trebuie asociată monitorizarea pentru identificarea aritmiilor și a complicațiilor mecanice care pot apărea din cauza rupturii cardiace (Cap. 35). Insuficiența miocardică acută secundară rupturii valvulare traumatice necesită de obicei tratament chirurgical de urgență. Indiferent de tipul traumatismului, toracotomia ar trebui efectuată imediat în majoritatea cazurilor de leziuni penetrante sau dacă există semne de tamponadă cardiacă și/sau șoc. Pericardiocenteza poate salva viața pacienților cu tamponadă, dar de obicei reprezintă doar o manevră de temporizare în așteptarea tratamentului chirurgical definitiv. Hemoragia pericardică produce adeseori constricție (Cap. 22), care trebuie tratată prin decorticare.

BIBLIOGRAFIE

BURKE A. et al.: Cardiac tumors: an update. *Heart* 94:117, 2008.

KALRA M. K., ABBARA S.: Imaging cardiac tumors. *Cancer Treat Res* 143:177, 2008.

MATTOX K. L.: Traumatic Heart Disease, în *Braunwald's Heart Disease*, ed. 7, D. P. Zipes et al. (ed.), Philadelphia Saunders, 2005.

PRETRE R., CHILCOTT M.: Blunt trauma to the heart and great vessels. *N Engl J Med*, 336-626, 1997.

REYMAN K.: Cardiac myxomas. *N Engl J Med*, 333-1610, 1995.

RHEE P. M. et al.: Penetrating cardiac injuries: A population-based study. *J Trauma* 45:366, 1998.

SABATINE M., SCHOEN F.: Primary tumors of the heart, în *Braunwald's Heart Disease*, ed. 7, D. P. Zipes et al. (ed.), Philadelphia Saunders, 2005.

SIMMERS T. A. et al.: Traumatic papillary muscle rupture. *Ann Thorac Surg*, 75:257, 2001.

SYBRANDY K. C. et al.: Diagnosing cardiac contusion: Old wisdom and new insights, *Heart* 89:485, 2003.

TYBURSKY J. G. et al.: Factors affecting prognosis with penetrating wounds of the heart. *J Trauma* 48-587, 2000.

VAUGHAN C. J. et al.:Tumors and theHeart: Molecular genetic advances. *Curr Opin Cardiol* 16;195, 2001.

CAPITOLUL 24

MANIFESTĂRILE CARDIACE ALE AFECȚIUNILOR SISTEMICE

Eric H. Awtry ■ Wilson S. Colucci

Afecțiunile sistemice asociate relativ frecvent cu manifestări cardiace sunt prezentate în **Tabelul 24-1**.

DIABETUL ZAHARAT

Diabetul zaharat – atât insulino-dependent, cât și non-insulino-dependent – reprezintă un factor de risc independent pentru boala coronariană [(BC); Cap. 30], fiind responsabil pentru 14-50% dintre cazurile noi de boli cardiovasculare. În plus, BC este cauza cea mai frecventă de deces la indivizii adulți cu diabet zaharat. La persoanele cu diabet, incidența BC depinde de durata diabetului și de nivelul controlului glicemic, iar patogeneza implică disfuncția endotelială, creșterea peroxidării lipoproteinelor, accentuarea inflamației, o stare protrombotică și anomalii metabolice asociate.

Comparativ cu pacienții fără diabet, pacienții cu diabet au risc mai mare de infarct miocardic (IM), afectare mai severă asociată cu BC, dimensiuni mai mari ale infarctului și risc de complicații postinfarct (cum ar fi insuficiență cardiacă, stare de șoc și deces). Un aspect important este faptul că pacienții cu diabet au probabilitate mai mare de a prezenta simptome atipice de ischemie; echivalentele anginoase observate la acești pacienți sunt greață, dispnee, edem pulmonar, aritmii, bloc atrioventricular sau sincopă. În plus, „ischemia silențioasă" – consecință a disfuncției sistemului nervos autonom – este mai frecventă la diabetici și constituie până la 90% dintre episoadele ischemice la această categorie de populație. Prin urmare, medicul trebuie să aibă un prag scăzut de suspectare a BC la pacienții cu diabet. Tratamentul diabeticilor cu BC trebuie să includă controlul agresiv al factorilor de risc. Terapia farmacologică și revascularizarea sunt similare la cei cu diabet și la cei fără diabet, cu excepția faptului că pacienții cu diabet au morbiditate și mortalitate mai mari, asociate cu revascularizarea, risc crescut de restenoză după intervenție coronariană percutanată (PCI) și supraviețuire probabil mai bună când sunt tratați prin bypass chirurgical – comparativ cu PCI – pentru BC.

Pacienții cu diabet zaharat pot avea de asemenea anomalii funcționale sistolice și diastolice ale ventriculului stâng, element care reflectă asocierea dintre BC epicardică și hipertensiunea arterială, boală coronariană microvasculară, disfuncție endotelială, hipertrofie ventriculară și disfuncție autonomă. Poate fi prezentă o cardiomiopatie restrictivă, cu relaxare miocardică anormală și presiuni de umplere ventriculare crescute. Din punct de vedere histologic, se constată fibroză interstițială, iar la nivelul arterelor intramurale se observă îngroșarea tunicii intime, depozite de hialin și modificări inflamatorii. Pacienții cu diabet au risc crescut de a dezvolta insuficiență cardiacă manifestă clinic, care foarte probabil contribuie la morbiditatea și mortalitatea lor excesive. Există unele dovezi conform cărora terapia cu insulină ameliorează disfuncția miocardică asociată cu diabetul.

TABELUL 24-1 AFECȚIUNI SISTEMICE FRECVENTE ȘI MANIFESTĂRILE LOR CARDIACE ASOCIATE	
AFECȚIUNI SISTEMICE	**MANIFESTĂRI CARDIACE FRECVENTE**
Diabet zaharat	BC, angină atipică, CMP, ICC sistolică sau diastolică
Malnutriție protein-calorică	CMP dilatativă, ICC
Deficit de tiamină	Insuficiență cardiacă cu debit crescut, CMP dilatativă
Hiperhomocisteinemie	Ateroscleroză prematură
Obezitate	CMP, ICC sistolică sau diastolică
Hipertiroidie	Palpitații, TSV, fibrilație atrială, hipertensiune
Hipotiroidie	Hipotensiune, bradicardie, CMP dilatativă, ICC, efuziune pericardică
Carcinoid malign	Valvulopatie tricuspidiană și pulmonară, insuficiență cardiacă dreaptă
Feocromocitom	Hipertensiune, palpitații, ICC
Acromegalie	Insuficiență cardiacă sistolică sau diastolică
Artrită reumatoidă	Pericardită, efuziuni pericardice, arterită coronariană, miocardită, valvulită
Artropatii seronegative	Aortită, insuficiență aortică și mitrală, tulburări de conducere
Lupus eritematos sistemic	Pericardită, endocardită Libman-Sacks, endocardită, miocardită, tromboză arterială și venoasă
HIV	Miocardită, CMP dilatativă, efuziune pericardică
Amiloidoză	ICC, CMP restrictivă, insuficiență valvulară, efuziune pericardică
Sarcoidoză	ICC, CMP dilatativă sau restrictivă, aritmii ventriculare, bloc atrioventricular
Hemocromatoză	ICC, aritmii, bloc atrioventricular
Sindrom Marfan	Anevrism aortic și disecție aortică, insuficiență aortică, prolaps de valvă mitrală
Sindrom Ehlers-Danlos	Anevrisme aortice și coronariene, prolaps valvular mitral și tricuspidian

Notă: BC, boală coronariană; ICC, insuficiență cardiacă congestivă; CMP, cardiomiopatie; TSV, tahicardie supraventriculară.

MALNUTRIȚIA ȘI DEFICITUL DE VITAMINE

Malnutriția

La pacienții cu aport foarte scăzut de proteine și/sau calorii, inima poate deveni mică, palidă și hipokinetică, cu atrofie miofibrilară și edem interstițial. Presiunea sistolică

și debitul cardiac scad, iar presiunea pulsului se micșorează. Edemul generalizat este frecvent și depinde de mai mulți factori, precum reducerea presiunii oncotice a serului și disfuncția miocardică. Stările atât de avansate de malnutriție proteică și calorică, numite *kwashiorkor* și, respectiv, *marasm*, au incidență maximă în țările subdezvoltate. Însă afectarea nutrițională semnificativă a cordului poate fi întâlnită și în țările dezvoltate, mai ales la pacienți cu afecțiuni cronice (de exemplu, SIDA), anorexie nervoasă și pacienți cu insuficiență cardiacă severă, la care hipoperfuzia gastrointestinală și congestia venoasă conduc la anorexie și malabsorbție. Intervențiile chirurgicale pe cord deschis se asociază cu risc crescut la pacienții cu malnutriție, care beneficiază de hiperalimentație preoperatorie.

Deficitul de tiamină (boala Beriberi)

Malnutriția generalizată este însoțită frecvent de deficit de tiamină, cu toate că această hipovitaminoză poate de asemenea apărea în prezența unui aport adecvat proteic și caloric, în special în Orientul Îndepărtat, unde orezul rafinat (sărac în tiamină) reprezintă o componentă majoră a dietei. În țările vestice, unde folosirea făinii îmbogățite cu tiamină este larg răspândită, deficitul clinic de tiamină este limitat în principal la alcoolici, persoane care consumă doar alimente de fast-food și pacienți în curs de chimioterapie. Cu toate acestea, când depozitele de tiamină se măsoară folosind efectul tiamin-pirofosfat (TPPE), deficitul de tiamină este identificat la 20-90% dintre pacienții cu insuficiență cardiacă cronică. Acest deficit pare a fi consecința aportului dietetic redus și excreției ridicate induse de diuretice. Administrarea de tiamină la acești pacienți mărește fracția de ejecție a ventriculului stâng și excreția hidrosalină.

Din punct de vedere clinic, pacienții cu deficit de tiamină au de obicei semne de malnutriție generalizată, neuropatie periferică, glosită și anemie. Sindromul cardiovascular clasic este caracterizat prin insuficiență cardiacă cu debit crescut, tahicardie și frecvent presiuni de umplere ridicate la nivelul ventriculului stâng și al ventriculului drept. Principala cauză a stării de debit crescut este inhibiția vasomotorie care conduce la reducerea rezistenței vasculare sistemice, al cărei mecanism nu este încă elucidat. Examinarea cardiacă identifică presiune a pulsului mare, tahicardie, zgomotul trei cardiac și frecvent un suflu sistolic apical. ECG-ul evidențiază hipovoltaj, interval QT prelungit și anomalii ale undei T. Pe radiografia toracică se observă în general cardiomegalie și semne de insuficiență cardiacă congestivă (ICC). Răspunsul la tiamină este adeseori spectaculos, cu mărirea rezistenței vasculare sistemice, reducerea debitului cardiac, corectarea congestiei pulmonare și reducerea dimensiunilor cordului adeseori în decurs de 12-48 de ore. Deși răspunsul la agenți inotropi și diuretice este slab înainte de administrarea de tiamină, acești agenți devin importanți *după* tratamentul cu tiamină, deoarece ventriculul stâng nu este capabil să facă față travaliului crescut asociat cu mărirea tonusului vascular.

Deficitul de vitamine B_6, B_{12} și folat

Vitaminele B_6, B_{12} și folat sunt cofactori în metabolizarea homocisteinei. Deficitul acestora contribuie probabil la majoritatea cazurilor de hiperhomocisteinemie, o afecțiune asociată cu risc de ateroscleroză. Administrarea suplimentară a acestor vitamine a redus incidența hiperhomocisteinemiei în Statele Unite; însă beneficiul clinic cardiovascular asociat cu normalizarea nivelului de homocisteină rămâne nedovedit.

OBEZITATEA

Obezitatea severă – în special cea abdominală – este asociată cu creșterea morbidității și a mortalității cardiovasculare. Deși obezitatea în sine nu este considerată o boală, aceasta se asociază cu prevalență crescută a hipertensiunii arteriale, a intoleranței la glucoză și a BC aterosclerotice. În plus, pacienții cu obezitate au afectare cardiovasculară distinctă, caracterizată prin volum sangvin total și central crescut, debit cardiac mărit și presiune de umplere ventriculară stângă ridicată. Debitul cardiac crescut pare a fi necesar pentru susținerea necesităților metabolice asociate cu excesul de țesut adipos. Presiunea de umplere ventriculară stângă este adeseori la limita superioară a normalului în repaus și crește excesiv în timpul efortului. Din cauza supraîncărcării cronice de volum poate apărea hipertrofie cardiacă excentrică, asociată cu dilatație cardiacă și disfuncție ventriculară. Din punct de vedere patologic se constată hipertrofie ventriculară stângă (și uneori dreaptă) și dilatație cardiacă generalizată. Mai pot apărea congestie pulmonară, edeme periferice și intoleranță la efort; însă recunoașterea acestor semne poate fi dificilă la pacienții cu obezitate excesivă.

Scăderea ponderală reprezintă terapia cea mai eficace și conduce la diminuarea volemiei și revenirea la normal a debitului cardiac. Însă reducerile rapide ale greutății pot fi periculoase, fiind descrise cazuri de aritmii cardiace și moarte subită secundare tulburărilor electrolitice. Tratamentul cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, limitarea aportului de sodiu și administrarea de diuretice sunt utile pentru controlul simptomelor de insuficiență cardiacă. Această formă de afectare cardiacă ar trebui diferențiată de sindromul Pickwick, care prezintă numeroase caracteristici ale afecțiunilor cardiace secundare obezității severe, dar în plus asociază apnee centrală, hipoxemie, hipertensiune pulmonară și cord pulmonar.

AFECȚIUNILE TIROIDIENE

Hormonii tiroidieni exercită o influență majoră asupra sistemului cardiovascular prin numeroase mecanisme directe și indirecte, astfel încât nu este deloc surprinzător faptul că efectele cardiovasculare sunt proeminente atât în hipotiroidie, cât și în hipertiroidie. Hormonii tiroidieni măresc rata metabolismului și consumul de oxigen, efecte care cresc în mod indirect travaliul cardiac. În plus, hormonii tiroidieni au efecte directe de tip inotrop, cronotrop și dromotrop, similare cu cele observate în urma stimulării adrenergice (de exemplu, tahicardie, debit cardiac crescut); acestea sunt mediate cel puțin parțial prin efecte transcripționale și non-transcripționale ale hormonilor tiroidieni asupra miozinei, ATP-azei activate de calciu, Na^+, K^+-ATP-azei și receptorilor β-adrenergici miocardici.

Hipertiroidia

Manifestările frecvente ale hipertiroidiei includ palpitații, hipertensiune sistolică și oboseală. Tahicardia sinusală este prezentă la aproximativ 40% dintre pacienți și fibrilația atrială la 15%. Examinarea fizică identifică: aspect hiperdinamic al zonei precordiale, presiune a pulsului mărită, intensitate crescută a primului zgomot cardiac și a componentei pulmonare a celui de-al doilea zgomot cardiac și prezența zgomotului cardiac trei. La pacienți cu hipertiroidie a fost observată o incidență crescută a prolapsului de valvă mitrală, situație în care la nivelul marginii stângi a sternului se auscultă un suflu mezosistolic asociat sau nu cu un clic de ejecție sistolică. În cursul inspirației, la nivelul celui de-al doilea spațiu intercostal stâng poate fi decelată frecătură pleuro-pericardică (*frecătură Means-Lerman*), considerată a fi consecința mișcărilor cardiace hiperdinamice.

Pacienții vârstnici cu hipertiroidie pot prezenta doar manifestări cardiovasculare ale tireotoxicozei, cum ar fi tahicardie sinusală, fibrilație atrială și hipertensiune arterială, toate rezistente la terapie atât timp cât hipertiroidia nu este controlată. Angina pectorală și ICC sunt rare, cu excepția situațiilor în care hipertiroidia se asociază cu afecțiuni cardiace preexistente; în astfel de cazuri, simptomele dispar adeseori după tratamentul hipertiroidiei.

Hipotiroidia

Manifestările cardiace ale hipotiroidiei includ reducerea debitului cardiac, a volumului bătaie, a frecvenței cardiace, a presiunii sangvine și a presiunii pulsului. Efuziuni pericardice sunt prezente la aproximativ o treime dintre pacienți, progresează rareori până la tamponadă și sunt probabil cauzate de permeabilitatea capilară ridicată. Alte semne clinice sunt cardiomegalie, bradicardie, pulsuri arteriale slabe, zgomote cardiace atenuate și efuziuni pleurale. Deși semnele și simptomele de mixedem sunt similare cu cele din ICC, în absența altor afecțiuni cardiace insuficiența miocardică este rară. ECG-ul arată în general bradicardie sinusală și hipovoltaj, iar uneori prelungirea intervalului QT, scăderea amplitudinii undei P, timp de conducere AV prelungit, tulburări de conducere intraventriculară și anomalii nespecifice ale complexului ST-T. Radiografia toracică poate arăta cardiomegalie, adeseori cu configurație de „sticlă de apă", efuziuni pleurale și uneori semne de ICC. Din punct de vedere patologic, cordul este palid și dilatat, iar adeseori se constată tumefiere a miofibrilelor, pierderea striațiilor și fibroză interstițială.

Pacienții cu hipotiroidie au frecvent hipercolesterolemie și hipertrigliceridemie, ceea ce conduce la BC aterosclerotică prematură. Înainte de inițierea tratamentului cu hormoni tiroidieni, pacienții cu hipotiroidie nu au de

obicei angină pectorală, probabil datorită necesităților metabolice reduse induse de această afecțiune. Însă în cursul inițierii terapiei de substituție pot apărea angină și IM, mai ales la pacienți vârstnici cu afecțiuni cardiace subiacente. Prin urmare, tratamentul substitutiv ar trebui efectuat cu prudență, începând cu doze mici, care se cresc progresiv.

CARCINOIDUL MALIGN

Tumorile carcinoide au de cele mai multe ori originea la nivelul intestinului subțire și produc numeroase amine vasoactive (de exemplu, serotonină), kinine, indoli și prostaglandine, considerate a fi responsabile pentru diareea, congestia cutanată și variațiile presiunii sangvine care caracterizează sindromul carcinoid. Aproximativ 50% dintre pacienții cu sindrom carcinoid au afectare cardiacă, manifestată de obicei prin anomalii ale structurilor cardiace drepte. Acești pacienți au întotdeauna metastaze hepatice, a căror localizare permite substanțelor vasoactive să ocolească metabolismul hepatic. Afectarea cardiacă stângă este rară și indică fie un carcinoid pulmonar, fie un șunt intracardiac. Din punct de vedere patologic, leziunile de carcinoid sunt plăci fibroase compuse din celule musculare netede incluse într-o stromă de glicozaminoglicani și colagen. Apar pe valvele cardiace unde produc disfuncție valvulară, precum și pe endoteliul cavităților cardiace și al marilor vase.

Afectarea cardiacă din sindromul carcinoid se prezintă de cele mai multe ori sub formă de insuficiență tricuspidiană și/sau stenoză pulmonară. În unele cazuri se instalează o stare de debit cardiac crescut, probabil din cauza scăderii rezistenței vasculare sistemice secundară acțiunii substanțelor vasoactive eliberate de tumoră. Tratamentul cu analogi de somatostatină (de exemplu, octreotid) sau interferon-α ameliorează simptomele și supraviețuirea la pacienții cu cardiopatie indusă de carcinoid, însă nu pare să amelioreze anomaliile valvulare. La unii pacienți cu simptome severe este indicată înlocuirea valvulară. La pacienții cu sindrom carcinoid poate apărea spasm coronarian, probabil din cauza unei substanțe vasoactive eliberate în circulație.

FEOCROMOCITOMUL

În afara faptului că produce hipertensiune arterială variabilă sau susținută, concentrația crescută de catecolamine circulante asociată cu un feocromocitom poate, de asemenea, să cauzeze leziuni miocardice directe. Necroza miocardică focală și infiltrare, inflamatorie sunt prezente la aproximativ 50% dintre pacienții care decedează având feocromocitom și pot contribui la insuficiența ventriculară stângă și edemul pulmonar semnificative clinic, observate în aceste cazuri. În plus, hipertensiunea asociată conduce la hipertrofie ventriculară. Disfuncția ventriculară stângă și ICC pot dispărea după extirparea tumorii.

ACROMEGALIA

Expunerea cordului la un nivel excesiv de hormon de creștere poate cauza ICC din cauza debitului cardiac crescut, a disfuncției diastolice secundare hipertrofiei ventriculare (cu mărirea dimensiunilor ventriculului stâng și a grosimii peretelui ventricular) sau a disfuncției sistolice globale. Până la o treime dintre pacienții cu acromegalie au hipertensiune arterială caracterizată prin supresia axei renină-angiotensină-aldosteron și creșterea nivelului corporal total de sodiu și apă. La aproximativ o treime dintre pacienții cu acromegalie apare o anumită formă de afectare cardiacă, ce se asociază cu dublarea riscului de deces cardiac.

ARTRITA REUMATOIDĂ ȘI BOLILE VASCULARE DE COLAGEN

Artrită reumatoidă

Artrita reumatoidă poate fi asociată cu modificări inflamatorii ale oricăreia sau ale tuturor structurilor cardiace, cu toate că pericardita este cea mai frecventă entitate clinică. Efuziuni pericardice pot fi identificate ecocardiografic la 10-50% dintre pacienții cu artrită reumatoidă, în special la cei cu noduli subcutanați. Cu toate acestea, doar un mic procentaj dintre acești pacienți au pericardită simptomatică, iar când aceasta este prezentă, de obicei, are evoluție benignă și numai ocazional progresează până la tamponadă cardiacă sau pericardită constrictivă. Fluidul pericardic este în general exsudat, cu concentrație redusă de complement și glucoză și nivel ridicat de colesterol. Arterita coronariană, cu inflamație și edem al intimei, este prezentă în aproximativ 20% dintre cazuri, dar numai rareori produce angină pectorală sau IM. Inflamația și granuloamele pot afecta valvele cardiace – de cele mai multe ori mitrală și aortică – și pot cauza insuficiență valvulară semnificativă clinic din cauza deformărilor valvulare. Miocardita este rară și rareori produce disfuncție cardiacă.

Tratamentul este orientat către artrita reumatoidă subiacentă și poate include glucocorticoizi. La pacienți cu tamponadă se recomandă pericardiocenteză de urgență, iar la cei cu constricție pericardică este necesară de obicei pericardiectomia.

Artropatiile seronegative

Artropatiile seronegative – cum ar fi spondilită anchilozantă, artrită reactivă, artrită psoriazică și artritele asociate cu colita ulcerativă și enterita regională – sunt toate puternic asociate cu antigenul de histocompatibilitate HLA-B27 și pot fi însoțite de pancardită și aortită proximală. Inflamația aortică este de obicei limitată la rădăcina aortei, dar poate cuprinde și valva aortică, valva mitrală și miocardul ventricular, cu apariția insuficienței aortice și mitrale, a anomaliilor de conducere și a disfuncției ventriculare. O zecime dintre pacienți au insuficiență aortică semnificativă și o treime au tulburări de conducere; ambele afecțiuni sunt mai frecvente la pacienții cu afectare articulară periferică și evoluție îndelungată a bolii. În unele cazuri este necesară înlocuirea valvulară și montarea unui stimulator permanent. Uneori insuficiența aortică precede debutul artritei, astfel

încât diagnosticul de artrită seronegativă ar trebui luat în considerare la bărbații tineri cu insuficiență aortică izolată.

Lupusul eritematos sistemic (LES)

Mulți dintre pacienții cu LES au afectare cardiacă. Pericardita este frecventă și apare la aproximativ două treimi dintre pacienți, urmând în general o evoluție benignă (cu toate că rareori poate cauza tamponadă sau constricție). Leziunile endocardice caracteristice ale LES sunt anomaliile valvulare verucoase cunoscute sub numele de *endocardită Libman Sacks*. Acestea sunt situate cel mai frecvent pe valvele cardiace stângi (în special suprafața ventriculară a foiței valvulare mitrale posterioare) și sunt compuse aproape în totalitate din fibrină. Leziunile pot emboliza sau se pot infecta, însă doar rareori produc insuficiență valvulară importantă din punct de vedere hemodinamic. Miocardita evoluează în general paralel cu activitatea bolii și – deși este frecvent identificată histologic – numai rareori cauzează insuficiență cardiacă manifestă clinic (cu excepția situațiilor în care există hipertensiune asociată). Deși poate apărea uneori, arterita arterelor coronare epicardice doar rareori cauzează ischemie miocardică. Însă există o incidență relativ crescută a aterosclerozei coronariene, care probabil are legătură mai mult cu factorii de risc asociați și cu administrarea de glucocorticoizi decât cu LES propriu-zis. Pacienții cu sindromul anticorpilor antifosfolipidici au incidență mai mare a anomaliilor cardiovasculare, cum ar fi insuficiență valvulară, tromboză venoasă și arterială, accident vascular cerebral prematur, IM, hipertensiune pulmonară și cardiomiopatie.

BIBLIOGRAFIE

BRUCE I. N.: „Not only... but also": factors that contribute to accelerated atherosclerosis and premature coronary artery disease in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 44;1492, 2005.

FOX D. J., KHATTAR R. S.: Carcinoid Heart Disease: Presentation, diagnosis, and management, *Heart*, 90:1224, 2004.

GRUNDY S. M. et al.: Prevention Conference VI: Diabetes and cardiovascular disease, executive summary. *Circulation*, 105-2231, 2002.

HOFFMAN G. S.: Rheumatic diseases and the heart, in *Braunwald's Heart Disease*, ed. 7, D. P. Zipes et al. (ed.), Philadelphia, Saunders, 2005.

KENCHAIAH S. et al.: Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med* 347:305, 2002.

KLEIN I., OJAMAA K.: Thyroid hormone and the cardiovascular system, *N Engl J Med* 344:501, 2001.

CAPITOLUL 25

ENDOCARDITA INFECȚIOASĂ

Adolf W. Karchmer

Leziunea reprezentativă pentru endocardită infecțioasă – *vegetația* (**Fig. 25-1**) – este un conglomerat de plachete, fibrină, microcolonii de microorganisme și celule inflamatorii disparate. Infecția afectează cel mai frecvent valvele cardiace (native sau prostetice), dar totodată poate apărea la nivelul porțiunii cu presiune redusă a septului ventricular (la locul unui defect), în zonele endocardului lezate de jeturile sangvine anormale sau de corpi străini, sau chiar pe dispozitivele intracardiace. Procesul analog care afectează șunturile arteriovenoase, șunturile arterioarteriale (canalul arterial persistent) sau zonele de coarctație aortică este numit *endarterită infecțioasă*.

Endocardita poate fi clasificată în funcție de evoluția în timp a bolii, de locul infecției, cauza infecției sau factorii de risc predispozanți (de exemplu, folosirea de droguri injectabile). Deși fiecare criteriu de clasificare oferă informații terapeutice și prognostice, niciunul nu este suficient singur. *Endocardita acută* este o boală febrilă cu evoluție agresivă care produce rapid leziuni ale structurilor cardiace, diseminează pe cale hematogenă la structuri extracardiace și – în absența tratamentului – progresează către deces în decurs de câteva săptămâni. *Endocardita subacută* are evoluție lentă, produce leziuni cardiace încet (sau chiar deloc), rareori diseminează și progresează treptat (cu excepția situațiilor în care apar complicații de tip eveniment embolic major sau rupere a unui anevrism micotic).

În țările dezvoltate, incidența endocarditei este 2,6-7/100 000 și a rămas relativ constantă în perioada 1950-2000. În timp ce incidența bolilor cardiace congenitale rămâne constantă, alți factori predispozanți din țările dezvoltate s-au modificat de la cardiopatia reumatică cronică spre folosirea de droguri i.v., valvulopatii degenerative, utilizare de dispozitive intracardiace și infecții nozocomiale. Incidența endocarditei este mult crescută la vârstnici. Conform raportărilor, 10-30% dintre cazurile de endocardită afectează valve prostetice. Riscul de infecție a protezelor este maxim în primele 6 luni după înlocuirea valvulară, scade apoi progresiv până la o valoare constantă și este similar pentru protezele mecanice și cele biologice.

ETIOLOGIE

Deși multe specii de bacterii și fungi produc episoade sporadice de endocardită, doar câteva specii bacteriene sunt responsabile pentru majoritatea cazurilor (**Tabelul 25-1**). Agenții patogeni variază într-o oarecare măsură în funcție de tipul clinic de endocardită, parțial din cauza porților de intrare diferite. Cavitatea orală, tegumentul și tractul respirator superior sunt porțile de intrare pentru streptococi viridans, stafilococi și, respectiv, microorganisme HACEK (*Haemophilus*, *Actinobacillus*, *Cardiobacterium*, *Eikenella* și *Kingella*), care produc endocardită dobândită în comunitate a valvelor native. *Streptococcus bovis* are originea în tractul gastrointestinal (unde este asociat cu polipi și tumori ale colonului), iar enterococii pătrund în torentul circulator de la nivelul tractului urinar. Endocardita nozocomială a valvelor native este consecința bacteriemiei secundare infecțiilor cateterelor intravasculare, infecțiilor plăgilor și ale tractului urinar, precum și a procedurilor invazive cronice (de exemplu, hemodializă). Endocardita complică

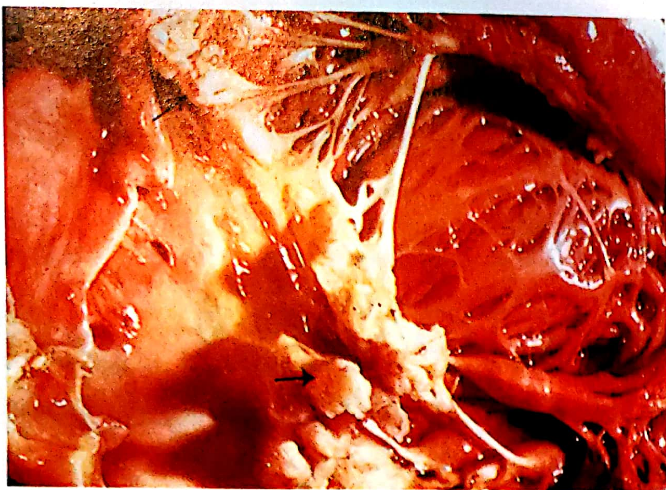


FIGURA 25-1
Vegetații (*săgețile*) cauzate de endocardită cu streptococi viridans care afectează valva mitrală.

6-25% dintre episoadele de bacteriemie cu *Staphylococcus aureus* asociate cateterelor; valorile mai mari ale incidenței corespund evaluării atente prin ecocardiografie transesofagiană (ETE; vezi Ecocardiografie mai jos).

Endocardita pe valve prostetice care apare în primele 2 luni după operația valvulară este în general consecința contaminării intraoperatorii a protezei sau a unei complicații bacteriemice postoperatorii. Natura nozocomială a acestor infecții este reflectată de cauzele lor microbiene primare: stafilococi coagulazo-negativi (CoNS), *S. aureus*, bacili gram negativi facultativi, difteroizi și fungi. Porțile de intrare și microorganismele care cauzează endocardită la > 12 luni de la operația valvulară sunt similare cu cele observate la endocardita pe valve native, dobândită în comunitate. Studiile epidemiologice sugerează că endocardita cauzată de CoNS pe valve prostetice, debutată la 2-12 luni după operație, reprezintă adeseori o infecție nozocomială cu debut întârziat. Cel puțin 85% dintre tulpinile de CoNS care cauzează endocardită pe valve prostetice în primele 12 luni de la intervenție sunt rezistente la meticilină; incidența infecțiilor produse de tulpini de CoNS rezistente la meticilină scade la 25% în cazurile de endocardită pe valve prostetice înregistrate la > 1 an de la operație.

Endocardita asociată cu prezența electrozilor de stimulare și/sau a unui defibrilator implantabil este de obicei nozocomială. Majoritatea episoadelor apar în săptămânile care urmează implantării sau schimbării bateriei și sunt cauzate de *S. aureus* sau de CoNS.

TABELUL 25-1

MICROORGANISME CARE CAUZEAZĂ FORMELE CLINICE MAJORE DE ENDOCARDITĂ

	PROCENTAJ DIN TOTALUL CAZURILOR							
	ENDOCARDITĂ PE VALVE NATIVE		ENDOCARDITĂ PE VALVE PROSTETICE, APĂRUTĂ ÎN INTERVALUL INDICAT (LUNI) DUPĂ CHIRURGIA VALVULARĂ			ENDOCARDITĂ LA UTILIZATORII DE DROGURI INJECTABILE		
MICROORGANISM	DOBÂNDITĂ ÎN COMUNITATE (n = 683)	NOZOCOMIALĂ (n = 128)	< 2 (n = 144)	2-12 (n = 31)	> 12 (n = 194)	PE DREAPTA (n = 346)	PE STÂNGA (n = 204)	TOTAL (n = 675)[a]
Streptococi[b]	32	8	1	9	31	5	15	12
Pneumococi	1							
Enterococi	8	16	8	12	11	2	24	9
Staphylococcus aureus	35	44[c]	22	12	18	77	23	57
Stafilococi coagulazo-negativi	4	15	33	32	11			
Cocobacili gram negativi (grupul HACEK)[d]	3				6			
Bacili gram negativi	3	5	13	3	6	5	13	7
Candida spp.	1	6	8	12	1		12	4
Infecții polimicrobiene/diverse	6	1	3	6	5	8	10	7
Difteroizi			6		3			0,1
Culturi negative	5	5	5	6	8	3	3	3

[a] Numărul total de cazuri este mai mare decât suma cazurilor (dreapta + stânga), deoarece uneori localizarea infecției nu a fost precizată.
[b] Include streptococi viridans, *Streptococcus bovis*, alți streptococi grupabili care nu sunt de grup A și *Abiotrophia* spp. (variantă nutritivă – streptococi care necesită piridoxal).
[c] Rezistența la meticilină este frecventă la aceste tulpini de *S. aureus*.
[d] Include *Haemophilus* spp., *Actinobacillus actinomcetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella* spp. și *Kingella* spp.
Sursă: Informațiile au fost compilate din mai multe studii.

Endocardita apărută la utilizatori de droguri i.v., mai ales când afectează valva tricuspidă, este cauzată de obicei de tulpini de *S. aureus* (dintre care multe sunt rezistente la meticilină). Infecțiile valvelor cardiace stângi la indivizi dependenți de droguri au etiologie mai variată și afectează valve anormale, adeseori afectate de episoade anterioare de endocardită. Multe dintre aceste cazuri sunt cauzate de *Pseudomonas aeruginosa* și specii de *Candida*, iar cazurile sporadice sunt produse de microorganisme greu de crescut în cultură, precum specii de *Bacillus*, *Lactobacillus* și *Corynebacterium*. Endocardita polimicrobiană este mai frecventă la utilizatorii de droguri i.v. decât la pacienții care nu folosesc astfel de substanțe. La prima categorie, infecția cu HIV nu influențează semnificativ cauzele de endocardită.

Între 5% și 15% dintre pacienții cu endocardită au hemoculturi negative; la o treime până la o jumătate dintre aceste cazuri culturile sunt negative din cauza administrării anterioare de antibiotice. Restul acestor pacienți sunt infectați de microorganisme greu de crescut în cultură, cum ar fi bacterii ce reprezintă variante nutriționale (numite în prezent specii de *Granulicatella* și *Abiotrophia*), microorganisme HACEK și specii de *Bartonella*. Unele microorganisme greu de crescut în cultură cauzează endocardită în contexte epidemiologice specifice (de exemplu, *Coxiella burnetii* în Europa, *Brucella* spp. în Orientul Mijlociu). *Tropheryma whipplei* produce o formă indolentă de endocardită, cu culturi negative și fără febră.

PATOGENEZĂ

În absența leziunilor, endoteliul rezistă la infecții produse de majoritatea bacteriilor, precum și la formarea de trombi. Leziunile endoteliale (de exemplu, locul de impact al jeturilor sangvine cu viteză mare sau zona de presiune redusă a unei leziuni cardiace structurale) generează anomalii ale fluxului sangvin și permit infectarea directă de către microorganisme virulente sau dezvoltarea unui tromb neinfectat compus din plachete și fibrină – afecțiune numită *endocardită trombotică nebacteriană* (NBTE, *Nonbacterial Thrombotic Endocarditis*). Trombul servește ulterior drept loc de colonizare bacteriană în cursul episoadelor de bacteriemie tranzitorie. Afecțiunile cardiace care conduc cel mai frecvent la NBTE sunt insuficiență mitrală, stenoză aortică, insuficiență aortică, defecte septale ventriculare și afecțiuni cardiace congenitale complexe. Aceste afecțiuni sunt consecința cardiopatiei reumatice (în special în țările în curs de dezvoltare, unde reumatismul articular acut continuă să aibă prevalență înaltă), a prolapsului de valvă mitrală, afecțiunilor cardiace degenerative sau a malformațiilor congenitale. NBTE apare și din cauza stărilor de hipercoagulabilitate; acest fenomen dă naștere entității clinice numită *endocardită marantică* (vegetații neinfectate prezente la pacienți cu cancer și boli cronice) și la formarea unor vegetații care complică evoluția lupusului eritematos și a sindromului anticorpilor antifosfolipidici.

Microorganismele care produc endocardită pătrund în general în sânge pornind de la suprafața mucoaselor, tegument sau arii de infecție focală. Cu excepția bacteriilor mai virulente (de exemplu, *S. aureus*), care pot adera în mod direct la endoteliul intact sau la țesutul subendotelial expus, microorganismele din sânge aderă la leziunile de NBTE. Dacă sunt rezistente la activitatea bactericidă a serului și a peptidelor microbicide eliberate local de plachete, microorganismele proliferează și induc o stare procoagulantă local prin creșterea eliberării de factor tisular din monocitele aderente sau – în cazul *S. aureus* – din monocite și din endoteliul intact. Depunerea de fibrină se combină cu agregarea plachetară – stimulată de factorul tisular și independent de microorganismele care proliferează, cu generarea de vegetații infectate. Microorganismele care produc frecvent endocardită au molecule de adeziune de suprafață denumite în mod colectiv componente de suprafață microbiană care recunosc moleculele de adezină ale matricei (MSCRAMM, *Microbial Surface Components Recognizing Adhesin Matrix Molecules*), care mediază aderența la vegetațiile de NBTE sau la endoteliul lezat. Aderența este facilitată de proteine de legare la fibronectină prezente pe multe bacterii gram pozitive – factor de agregare (o proteină de suprafață care se leagă la fibrinogen și fibrină) în cazul *S. aureus* și glucani sau FimA (un membru al familiei adezinelor mucoasei orale) în cazul streptococilor. Proteinele care leagă fibronectina sunt necesare pentru ca *S. aureus* să poată invada endoteliul intact; prin urmare, aceste proteine de suprafață facilitează infectarea valvelor normale. În absența acțiunii sistemelor de apărare ale organismului gazdă, organismele incluse în vegetația aflată în creștere (compusă din plachete și fibrină) proliferează și formează microcolonii dense. Organismele localizate în profunzimea vegetațiilor sunt inactive din punct de vedere metabolic (nu cresc) și relativ rezistente la acțiunea distructivă a agenților antimicrobieni. Microorganisme în curs de proliferare, aflate la suprafața leziunilor, sunt eliberate în circulație în mod continuu.

Consecințele fiziopatologice și manifestările clinice ale endocarditei – altele decât simptomele constituționale, care sunt probabil efectul producției de citokine – reprezintă efectele leziunilor structurilor intracardiace, ale embolizării de fragmente de vegetații (care produc infecții sau infarcte în țesuturi aflate la distanță), infectării hematogene a altor țesuturi în cursul bacteriemiei și ale leziunilor tisulare cauzate de depunerea complexelor imune circulante sau de răspunsurile imune declanșate împotriva antigenelor bacteriene depuse.

MANIFESTĂRI CLINICE

Sindromul clinic de endocardită infecțioasă este foarte variabil și constituie un spectru continuu între formele acute și cele subacute. Endocardita pe valve native (indiferent dacă este dobândită în comunitate sau de tip nozocomial), endocardita pe valve prostetice și endocardita secundară utilizării de droguri i.v. au în comun o serie de manifestări clinice și de laborator (**Tabelul 25-2**). Microorganismul implicat este principalul factor care determină evoluția în timp a endocarditei. Infecția cu streptococi beta-hemolitici, *S. aureus* și pneumococi evoluează de obicei acut, cu toate că *S. aureus* produce uneori forme subacute de boală. Endocardita cauzată de *Staphylococcus lugdunensis* (o specie

TABELUL 25-2

CARACTERISTICI CLINICE ȘI DE LABORATOR ALE ENDOCARDITEI INFECȚIOASE

CARACTERISTICĂ	FRECVENȚĂ, %
Febră	80-90
Frisoane și sudorație	40-75
Anorexie, scădere ponderală, stare generală modificată	25-50
Mialgii, artralgii	15-30
Dureri de spate	7-15
Suflu cardiac	80-85
Suflu cardiac nou apărut sau agravat	10-40
Emboli arteriali	20-50
Splenomegalie	15-50
Degete hipocratice	10-20
Manifestări neurologice	20-40
Manifestări periferice (noduli Osler, hemoragii subunghiale, leziuni Janeway, pete Roth)	2-15
Peteșii	10-40
Manifestări de laborator	
Anemie	70-90
Leucocitoză	20-30
Hematurie microscopică	30-50
Creșterea vitezei de sedimentare a hematiilor	> 90
Creșterea nivelului de proteină C reactivă	> 90
Factor reumatoid	50
Complexe imune circulante	65-100
Scăderea nivelului seric de complement	5-40

coagulazo-negativă) sau de enterococi poate avea prezentare acută. Endocardita subacută este cauzată în mod tipic de streptococi viridans, enterococi, CoNS și bacterii din grupul HACEK. Endocardita cauzată de *Bartonella* spp. și *C. burnetii* (agentul febrei Q) este extrem de indolentă.

Caracteristicile clinice ale endocarditei sunt nespecifice. Însă aceste simptome la un pacient febril, cu anomalii valvulare și comportament care predispune la endocardită (de exemplu, folosirea de droguri injectabile) sugerează diagnosticul, la fel ca bacteriemia cu microorganisme care cauzează frecvent endocardită, emboli arteriali fără altă explicație și insuficiență valvulară cardiacă progresivă. La pacienții cu endocardită subacută febra este în mod tipic joasă și rareori depășește 39,4°C; prin contrast, la pacienții cu endocardită acută, temperatura ajunge frecvent la 39,4°-40°C. Febra poate fi joasă sau absentă la pacienții vârstnici, cu stare generală puternic afectată sau cu insuficiență cardiacă ori renală semnificativă.

Manifestări cardiace

Deși suflurile cardiace indică de obicei patologia cardiacă predispozantă și nu endocardita, leziunile valvulare și ruperile cordajelor tendinoase pot determina apariția unor sufluri noi de insuficiență valvulară. În endocardita acută care afectează o valvă normală, suflurile se pot ausculta la prezentare în numai 30-45% dintre cazuri, dar în final sunt detectate la 85% din cazuri. Insuficiența cardiacă congestivă apare la 30-40% dintre pacienți; de obicei este consecința disfuncției valvulare, dar ocazional este produsă de miocardită sau de o fistulă intracardiacă asociate cu endocardita. Insuficiența cardiacă secundară disfuncției valvulare aortice progresează mai rapid decât cea cauzată de disfuncția valvei mitrale. Extensia infecției dincolo de foițele valvulare, la nivelul țesutului anular sau miocardic adiacent, produce abcese perivalvulare, care la rândul lor pot cauza fistule (între rădăcina aortei și cavitățile cardiace, sau între cavitățile cardiace) ce determină apariția unor sufluri noi. Abcesele pot penetra de la inelul valvular aortic până la epicard, cauzând pericardită. Extensia infecției în țesutul paravalvular adiacent cuspei coronare drepte sau cuspei non-coronare ale valvei aortice poate întrerupe sistemul de conducere în partea superioară a septului interventricular, producând diferite grade de bloc atrioventricular. Deși abcesele perivalvulare cu originea la nivelul valvei mitrale pot întrerupe căile de conducere aproape de nodul atrioventricular sau la nivelul porțiunii proximale a fasciculului His, aceste întreruperi sunt rare. Embolizarea unei artere coronare poate produce infarct miocardic; cu toate acestea, infarctele transmurale embolice sunt rare.

Manifestări necardiace

Manifestările periferice nesupurative clasice ale endocarditei subacute sunt determinate de durata infecției și, datorită diagnosticării și tratării precoce, au devenit rare. Prin contrast, embolizarea septică ce mimează unele dintre aceste leziuni (hemoragii subunghiale, noduli Osler) este frecventă la pacienți cu endocardită acută produsă de *S. aureus* (**Fig. 25-2**). Simptomele musculoscheletale – cum ar fi artrită inflamatorie nespecifică și dureri dorsale – se remit de obicei prompt în urma tratamentului și trebuie diferențiate de infecțiile metastatice focale. Diseminarea hematogenă poate



FIGURA 25-2
Emboli septici cu hemoragie și infarct din cauza endocarditei acute produse de *Staphylococcus aureus*. *(Utilizată cu permisiunea lui L. Baden)*

produce infecții focale metastatice la nivelul oricărui organ, însă de cele mai multe ori sunt evidente clinic la nivelul tegumentului, al splinei, rinichilor, scheletului și al meningelor. Emboli arteriali sunt detectabili clinic la până la 50% dintre pacienți. Riscul de embolizare este mai mare în prezența vegetațiilor cu diametrul > 10 mm (măsurat ecocardiografic) și a celor localizate pe valva mitrală, comparativ cu vegetațiile mai mici sau cu altă localizare. La prezentare se constată frecvent evenimente embolice (adeseori cu infarct) care afectează extremitățile, splina, rinichii, intestinul sau creierul. Folosind tratament antibiotic eficace, incidența evenimentelor embolice scade de la 13/1 000 pacienți-zile în săptămâna inițială până la 1,2/1 000 pacienți-zile după săptămâna a treia. Emboliile produse tardiv în cursul sau după finalizarea terapiei eficace nu constituie în sine dovada eșecului tratamentului antimicrobian. Simptome neurologice – cel mai frecvent cauzate de accidente vasculare embolice – sunt prezente la până la 40% din pacienți. Alte complicații neurologice sunt meningita aseptică sau purulentă, hemoragia intracraniană secundară infarctelor hemoragice sau anevrismelor micotice rupte, crizele convulsive și encefalopatia (*anevrismele micotice* sunt dilatații focale ale arterelor, produse în locurile în care peretele arterial a fost slăbit de infecția vasa vasorum sau de emboli septici fixați local). Microabcesele cerebrale și meningeale se produc mai frecvent la pacienți cu endocardită produsă de *S. aureus*; abcesele intracerebrale drenabile chirurgical sunt rare.

Depunerea de complexe imune pe membrana bazală glomerulară produce glomerulonefrită hipocomplementemică difuză și disfuncție renală, care de obicei se ameliorează după tratament antimicrobian eficace. Infarctele renale embolice produc durere în flanc și hematurie, însă rareori cauzează disfuncție renală.

Manifestări ale unor afecțiuni predispozante specifice

La aproximativ 50% dintre pacienții cu endocardită asociată folosirii de droguri injectabile, infecția este limitată la valva tricuspidă. Acești pacienți se prezintă cu febră, suflu valvular slab sau absent și (în 75% dintre cazuri) manifestări pulmonare evidente, cauzate de emboli septici (de exemplu, tuse, durere toracică pleuritică, infiltrate pulmonare nodulare și ocazional piopneumotorax). Infecția care afectează valvele cardiace stângi se prezintă sub forma tabloului clinic tipic de endocardită.

Endocardita asociată cu îngrijirile medicale (care cuprinde endocardita nozocomială, cea apărută după spitalizare recentă sau care este consecința directă a unui dispozitiv montat pe termen lung) are manifestări tipice dacă nu este asociată cu un dispozitiv intracardiac. Endocardita asociată cu catetere montate în artera pulmonară este adeseori criptică, produce simptome mascate de comorbiditățile asociate și de obicei este diagnosticată la autopsie. Endocardita asociată cu electrozi de stimulare montați transvenos și/sau cu un defibrilator implantabil poate fi însoțită de o infecție ascunsă sau evidentă a zonei în care este montat generatorul și produce febră, suflu cardiac cu intensitate joasă și simptome pulmonare cauzate de emboli septici.

Endocardita cu debut tardiv care afectează valvele prostetice are prezentare clinică tipică. Cazurile identificate în primele 60 de zile după intervenția chirurgicală valvulară (endocardită cu debut precoce) nu au manifestări vasculare periferice, iar simptomele tipice pot fi mascate de comorbiditățile asociate intervenției chirurgicale recente. Atât în formele precoce, cât și în cele cu debut mai tardiv, infecția paravalvulară este frecventă și produce adeseori dehiscență valvulară parțială, sufluri de regurgitare, insuficiență cardiacă congestivă sau afectare a sistemului de conducere.

DIAGNOSTIC

Criteriile Duke

Diagnosticul de endocardită infecțioasă se stabilește cu certitudine numai când vegetații obținute în urma intervențiilor chirurgicale, la autopsie sau dintr-o arteră (un embol) sunt examinate histologic și microbiologic. Cu toate acestea, a fost dezvoltată o schemă diagnostică foarte sensibilă și specifică numită *criteriile Duke*, care se bazează pe constatări clinice, de laborator și ecocardiografice (**Tabelul 25-3**). Diagnosticul clinic cert de endocardită poate fi stabilit când se înregistrează două criterii majore, un criteriu major și trei criterii minore sau cinci criterii minore. Diagnosticul de endocardită este infirmat dacă se stabilește un alt diagnostic, simptomele dispar și nu reapar după ≤ 4 zile de tratament antibiotic, sau dacă la intervenția chirurgicală sau autopsia efectuate după ≤ 4 zile de tratament antimicrobian nu se obțin dovezi histologice de endocardită. Situațiile care nu sunt în mod clar endocardită sunt considerate cazuri posibile de endocardită infecțioasă când se identifică un criteriu major și un criteriu minor sau trei criterii minore. Impunerea identificării caracteristicilor clinice de endocardită pentru a încadra o afecțiune ca posibilă endocardită infecțioasă mărește specificitatea schemei fără a-i reduce în mod semnificativ sensibilitatea.

Rolurile bacteriemiei și ale constatărilor ecocardiografice pentru diagnosticarea endocarditei sunt bine evidențiate de criteriile Duke. Condiția existenței mai multor hemoculturi pozitive prelevate în timp derivă din bacteriemia redusă, dar continuă, caracteristică pentru endocardită (≤ 100 microorganisme/ml). La pacienții cu endocardită netratată, care în final au o hemocultură pozitivă, 95% dintre toate hemoculturile sunt pozitive; în 98% din cazuri, una dintre cele două seturi inițiale de hemoculturi generează un rezultat pozitiv. Criteriile diagnostice conferă semnificație speciilor de microorganisme izolate din hemoculturi. Pentru a îndeplini un criteriu major, izolarea unui organism care produce atât endocardită, cât și bacteriemie în absența endocarditei (de exemplu, S. *aureus*, enterococi) trebuie să se realizeze în mod repetat (situație posibilă în caz de bacteriemie persistentă) și în absența unui focar primar de infecție. Microorganismele care produc rareori endocardită, dar care contaminează frecvent hemoculturile (de exemplu, difteroizi, CoNS), trebuie izolate în mod repetat pentru a considera prezența lor drept un criteriu major.

TABELUL 25-3

CRITERIILE DUKE PENTRU DIAGNOSTICAREA CLINICĂ A ENDOCARDITEI INFECȚIOASE

Criterii majore

1. Hemoculturi pozitive
   - Microorganisme tipice pentru endocardită infecțioasă, izolate din două hemoculturi separate
     - Streptococi viridans, *Streptococcus bovis*, grupul HACEK, *Staphylococcus aureus* sau
     - Enterococi dobândiți în comunitate, în absența unui focar primar, sau
   - Hemoculturi pozitive în mod persistent, definite ca identificarea unui microorganism cunoscut că produce endocardită infecțioasă din:
     - Hemoculturi prelevate la interval > 12 ore; sau
     - Toate trei sau majoritatea din patru, sau mai multe hemoculturi separate, prima și ultima efectuate din eșantioane de sânge prelevate cu un interval > 1 oră între ele
   - Hemoculturi unice pozitive pentru *Coxiella burnetii* sau titru > 1:800 al anticorpilor de fază I de tip IgG
2. Dovezi de afectare endocardică
   - Ecocardiogramă pozitivă[a]
     - Formațiune intracardiacă oscilantă localizată pe o valvă, pe structurile valvulare de susținere, în calea unui jet de regurgitare sau pe material implantat, în absența unei explicații anatomice alternative, sau
     - Abces, sau
     - Dehiscență parțială nouă a unei valve prostetice, sau
   - Insuficiență valvulară nou apărută (accentuarea sau modificarea unui suflu preexistent nu sunt suficiente)

Criterii minore

1. Factori predispozanți: afecțiuni cardiace predispozante sau folosire de droguri intravenos.
2. Febră ≥ 38°C
3. Fenomene vasculare: emboli arteriali, infarcte pulmonare septice, anevrisme micotice, hemoragie intracraniană, hemoragii conjunctivale, leziuni Janeway
4. Fenomene imunologice: glomerulonefrită, noduli Osler, pete Roth, factor reumatoid
5. Dovezi microbiologice: hemoculturi pozitive, dar care nu reprezintă un criteriu major conform precizărilor de mai sus [b], sau dovezi serologice de infecție activă cu un microorganism cunoscut a produce endocardită infecțioasă

[a] Ecografia transesofagiană este indicată pentru evaluarea unei posibile endocardite pe valve prostetice sau endocardite complicate.

[b] Se exclud hemoculturile pozitive o singură dată pentru stafilococi coagulazo-negativi și difteroizi (care contaminează frecvent hemoculturile), precum și pentru microorganisme care nu produc endocardită frecvent (de exemplu, bacili gram negativi).

Notă: HACEK, *Haemophilus* spp., *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella* spp.

Sursă: Adaptat după Li et al., cu permisiunea University of Chicago Press.

Hemoculturi

Identificarea agentului patogen din hemoculturi este esențială nu numai pentru diagnostic, ci și pentru determinarea susceptibilității la antibiotice și planificarea tratamentului. În absența unei terapii antibiotice anterioare, ar trebui obținute în decurs de 24 de ore trei seturi de hemocultură (cu 2 flacoane per set), fiecare de la un loc de puncție venoasă diferit și având între ele cel puțin o oră. Dacă culturile rămân negative după 48-72 ore, ar trebui obținute încă două sau trei seturi și personalul de laborator ar trebui consultat pentru informații despre tehnicile optime de realizare a culturilor. La pacienți stabili din punct de vedere hemodinamic, având endocardită subacută, nu ar trebui administrată inițial terapie antimicrobiană empirică, în special celor care au primit antibioticele în ultimele 2 săptămâni; în acest mod, alte seturi de hemocultură pot fi obținute fără a exista interferență cu efectul tratamentului empiric. Pacienții cu endocardită acută sau cu deteriorare hemodinamică ce necesită intervenție chirurgicală de urgență ar trebui tratați empiric imediat ce se obțin trei seturi de hemoculturi în decurs de câteva ore.

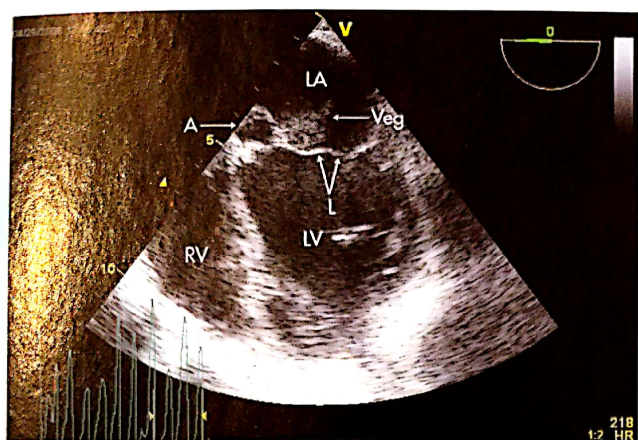
Alte teste în afara hemoculturilor

Pentru identificarea unor microorganisme dificil de izolat în hemoculturi (de exemplu, *Brucella*, *Bartonella*, *Legionella* și *C. burnetii*) se pot folosi teste serologice. Agenții patogeni pot fi identificați și prin cultură din vegetații sau emboli obținuți chirurgical, prin examinări microscopice folosind colorații speciale (de exemplu, colorație PAS pentru *T. whipplei*) sau prin folosirea reacției în lanț a polimerazei (PCR) pentru a identifica ADN-ul microbian specific sau ARNr 16S, molecule a căror secvențiere permite identificarea microorganismelor.

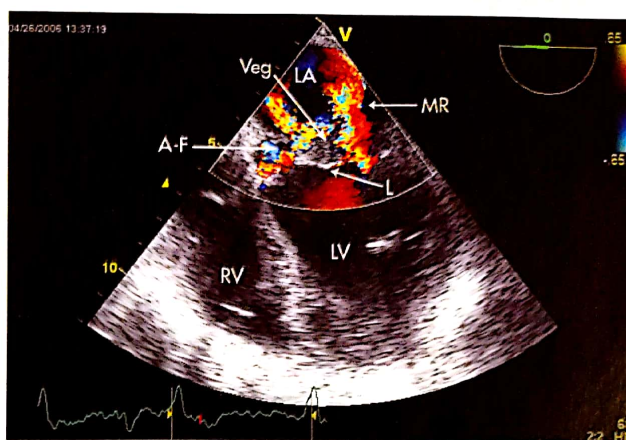
Ecocardiografie

Evaluarea imagistică ecocardiografică permite confirmarea anatomică a endocarditei infecțioase, evaluarea dimensiunilor vegetațiilor, detectarea complicațiilor intracardiace și evaluarea funcției cardiace (**Fig. 25-3**). Ecocardiografia transtoracică (ETT) este neinvazivă și foarte specifică; totuși, nu poate evidenția vegetații cu diametrul < 2 mm, iar la 20% dintre pacienți este nepotrivită din punct de vedere tehnic din cauza emfizemului sau a constituției corporale. Prin urmare, ETT detectează vegetații numai la 65% dintre pacienții cu endocardită definită clinic; altfel spus, are sensibilitate 65%. În plus, ETT nu este adecvată pentru evaluarea valvelor prostetice sau detectarea complicațiilor intracardiace. ETE este sigură și semnificativ mai sensibilă decât ETT. Detectează vegetații la > 90% din pacienții cu endocardită; cu toate acestea, rezultate fals-negative sunt obținute la 6-18% din pacienții cu endocardită. ETE reprezintă metoda optimă pentru diagnosticarea endocarditei prostetice sau pentru detectarea abcesului miocardic, a perforației valvulare sau a fistulelor intracardiace.

Experții recomandă evaluarea ecocardiografică a tuturor pacienților diagnosticați clinic cu endocardită; însă



A



B

FIGURA 25-3

Evaluare imagistică a unei valve mitrale infectate cu *Staphylococcus aureus* – imagine în incidență tetracamerală obținută prin ecografie transesofagiană (ETE) cu sonda plasată în partea inferioară a esofagului. ***A.*** Ecocardiogramă bidimensională care arată o vegetație mare, având alături o cavitate ecotransparentă a unui abces. ***B.*** Imagine Doppler color care arată insuficiență mitrală severă prin fistula produsă de abces și prin orificiul valvular propriu-zis. A, abces; A-F, abces-fistulă; L, foițe valvulare; LA, atriu stâng; LV, ventricul stâng; MR, insuficiență mitrală; RV, ventricul drept; veg, vegetație. (Cu permisiunea dr. Andrew Burger.)

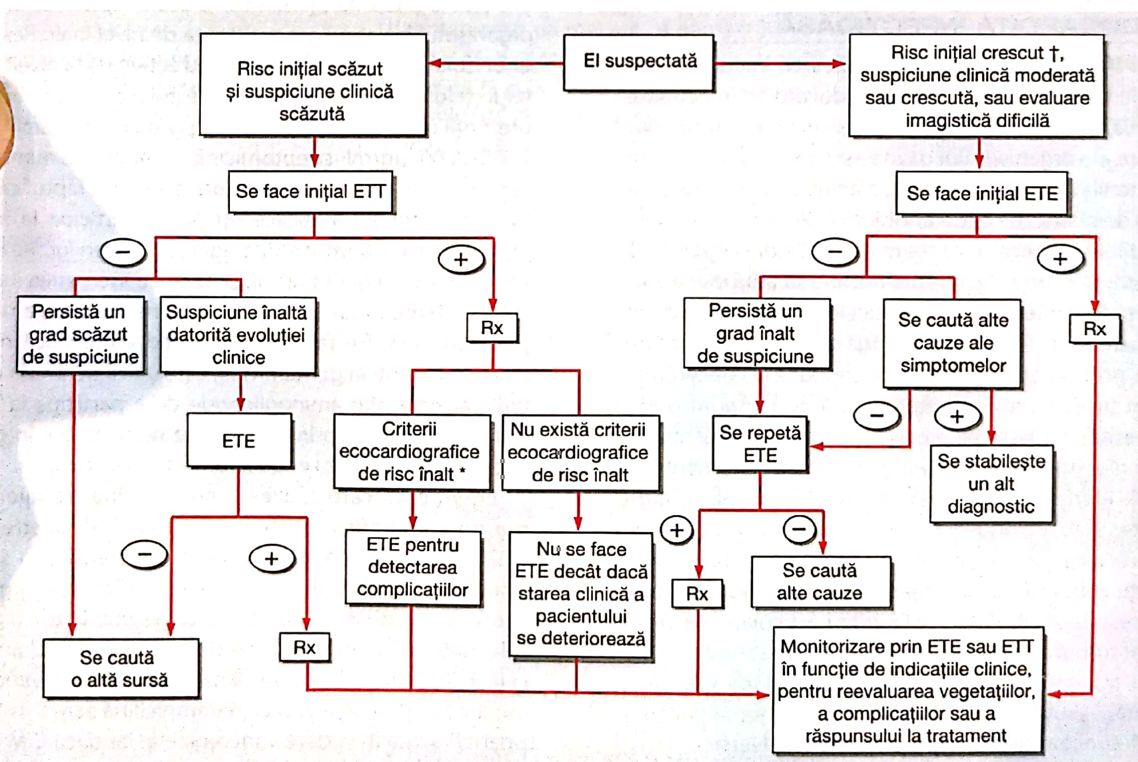


FIGURA 25-4

Folosirea în scop diagnostic a ecocardiografiei transesofagiene și transtraheale (ETE și respectiv ETT). † Risc inițial înalt de endocardită (conform Tabelului 25-8) sau dovezi de complicații intracardiace (suflu de insuficiență nou apărut, tulburări de conducere apărute recent pe ECG sau insuficiență cardiacă congestivă). *Criteriile ecocardiografice de risc înalt includ vegetații mari, insuficiență valvulară, infecție paravalvulară sau disfuncție ventriculară. Rx indică inițierea terapiei cu antibiotice. *[Reprodus cu permisiunea Diagnosis and Management of Infective Endocarditis and Its Complications (Circulation 1998; 98:2936-2948. © 1998 American Heart Association.)]*

această metodă nu ar trebui folosită pentru screening la pacienții cu probabilitate scăzută de endocardită (de exemplu, pacienți cu febră de etiologie nedeterminată). Strategia American Heart Association pentru folosirea ecocardiografiei în vederea evaluării pacienților cu suspiciune de endocardită este ilustrată în Fig. 25-4. Un rezultat negativ la ETE când diagnosticul de endocardită este probabil nu exclude acest diagnostic, ci indică necesitatea repetării evaluării după 7-10 zile.

Alte studii

Multe investigații de laborator care nu au rol diagnostic (de exemplu, hemoleucogramă, creatinină, teste funcționale hepatice, radiografie toracică, electrocardiografie) sunt totuși importante pentru tratamentul pacienților cu endocardită. Viteza de sedimentare a hematiilor, nivelul proteinei C reactive și complexele imune circulante sunt adeseori crescute în caz de endocardită (Tabelul 25-2). Cateterizarea cardiacă este utilă în principal pentru evaluarea permeabilității arterelor coronare la pacienți vârstnici care urmează să fie tratați chirurgical pentru endocardită.

℞ Tratament: ENDOCARDITA INFECȚIOASĂ

TERAPIA ANTIMICROBIANĂ Eradicarea bacteriilor din vegetațiile vasculare caracteristice endocarditei infecțioase este dificilă, deoarece la acest nivel acțiunea mecanismelor de apărare ale organismului gazdă este relativ redusă și, în plus, bacteriile inactive metabolic, care nu proliferează, sunt mai greu de distrus de către antibiotice. Pentru vindecarea endocarditei este necesar ca toate bacteriile din vegetații să fie distruse; prin urmare, terapia trebuie să aibă efect bactericid și să fie prelungită. Antibioticele se administrează în general parenteral și trebuie să atingă concentrații serice înalte, care, prin difuziune pasivă, vor conduce la concentrații eficace în profunzimile vegetațiilor. Alegerea terapiei eficace necesită cunoașterea precisă a susceptibilității microorganismelor implicate. Decizia de inițiere a tratamentului înainte de identificarea unei cauze trebuie să țină cont de necesitatea stabilirii unui diagnostic microbiologic și de riscul potențial de progresie a bolii sau de necesitatea unei intervenții chirurgicale de urgență (vezi Hemoculturi, mai sus în acest capitol). Vulnerabilitățile particulare ale pacientului ar trebui avute în vedere la selectarea terapiei – de exemplu, infecții simultane cu alte localizări (de exemplu, meningită), alergii, disfuncții de organ, interacțiuni cu medicații concomitente și riscuri de reacții adverse.

Deși se administrează cu câteva săptămâni mai mult, regimurile recomandate pentru tratamentul endocarditei pe valve prostetice (cu excepția infecțiilor stafilococice) sunt similare cu cele folosite pentru tratamentul infecțiilor pe valve native (Tabelul 25-4). Trebuie respectate dozele și duratele recomandate pentru tratament, cu excepția situațiilor în care efectele adverse impun realizarea de modificări.

Terapii specifice în funcție de microorganism

Streptococi Pentru a selecta terapia optimă pentru endocardita streptococică, concentrația inhibitorie minimă (CIM) de penicilină pentru germenul izolat trebuie determinată (Tabelul 25-4). Regimurile de 2 săptămâni care conțin penicilină/gentamicină sau ceftriaxonă/gentamicină nu ar trebui folosite pentru a trata infecții complicate pe valve native sau endocardită pe valve prostetice. Regimul recomandat pentru streptococi relativ rezistenți la penicilină este indicat și pentru tratamentul endocarditei cauzate de organisme din grupele B, C sau G. Endocardita cauzată de microorganisme care reprezintă variante nutritive (*Granulicatella* sau *Abiotrophia* spp.) și *Gemella morbillorum* se tratează cu regimul pentru streptococi cu rezistență moderată la penicilină; același tratament este valabil și pentru endocardita pe valve prostetice cauzată de aceste organisme sau de streptococi cu CIM de penicilină > 0,1 μg/ml (Tabelul 25-4).

Enterococi Enterococii sunt rezistenți la oxacilină, nafcilină și cefalosporine și sunt numai inhibați (nu distruși) de penicilină, ampicilină, teicoplanină (indisponibilă în Statele Unite) și vancomicină. Pentru distrugerea enterococilor este nevoie de o interacțiune sinergică între un antibiotic activ la nivelul peretelui celular (penicilină, ampicilină, vancomicină sau teicoplanină), eficace la concentrațiile serice realizabile, și o aminoglicozidă (gentamicină sau streptomicină) la care organismul izolat nu are rezistență de nivel înalt. Rezistența unui izolat la acțiunea agenților cu activitate la nivelul peretelui celular sau capacitatea acestuia de a se replica în prezența unor concentrații ≥ 500 μg/ml de gentamicină sau 1 000-2 000 μg/ml streptomicină – fenomen numit *rezistență de nivel înalt la aminoglicozide* – indică faptul că agentul antimicrobian ineficace nu poate participa la interacțiune pentru a produce distrugerea germenilor. Rezistența de nivel înalt la gentamicină prezice de asemenea ineficacitatea tratamentului cu tobramicină, netilmicină, amikacină și kanamicină. De fapt, chiar și când enterococii nu sunt foarte rezistenți la gentamicină, este dificil de prezis capacitatea acestor alte aminoglicozide de a participa la efectul distructiv sinergic; prin urmare, ele nu ar trebui în general folosite pentru a trata endocardita enterococică.

Enterococii care cauzează endocardită trebuie testați pentru a identifica rezistența de nivel înalt la streptomicină și gentamicină, producția de β-lactamază și susceptibilitatea la penicilină și ampicilină (CIM ≤ 16 μg/ml) și vancomicină (CIM ≤ 8 μg/ml). Dacă germenii izolați produc β-lactamază, drept componentă activă la nivelul peretelui celular se poate folosi ampicilină/sulbactam sau vancomicină; dacă CIM pentru penicilină/ampicilină este > 16 μg/ml, poate fi avută în vedere vancomicina; iar dacă CIM pentru vancomicină este > 8 μg/ml, poate fi avut în vedere un tratament cu penicilină sau ampicilină. În absența rezistenței de nivel înalt, ca aminoglicozide pot fi folosite gentamicina sau streptomicina (Tabelul 25-4). În caz de rezistență de nivel înalt la aceste medicamente, nu ar trebui folosite aminoglicozide; în schimb, este indicată folosirea unui tratament de 8-12 săptămâni cu un singur agent activ la

TABELUL 25-4

TRATAMENTUL ANTIBIOTIC PENTRU ENDOCARDITA INFECȚIOASĂ CAUZATĂ DE MICROORGANISME COMUNE[a]

MICROORGANISM	MEDICAMENT (DOZĂ, DURATĂ)	COMENTARII
Streptococi		
Streptococi susceptibili la penicilină[b], *S. bovis*	• Penicilină G (2-3 mU i.v. la 4 h, 4 săptămâni)	
	• Ceftriaxonă (2 g/zi i.v. doză unică, 4 săptămâni)	Se poate folosi ceftriaxonă la pacienții cu reacție alergică neimediată la penicilină
	• Vancomicină[c] (15 mg/kg i.v. la 12 h, 4 săptămâni)	Se folosește vancomicină la pacienții cu alergie severă sau imediată la antibiotice β-lactamice
	• Penicilină G (2-3 mU i.v. la 4 h) sau ceftriaxonă (2 g i.v/zi), 2 săptămâni *plus* gentamicină[d] (3 mg/kg/zi i.v. sau i.m., doză unică[e] sau împărțită în doze egale la 8 h, 2 săptămâni)	A se evita regimul de 2 săptămâni când riscul de toxicitate la aminoglicozide este crescut și la pacienți cu endocardită pe valve prostetice sau complicată
Streptococi relativ rezistenți la penicilină[f]	• Penicilină G (4 mU i.v. la 4 h) sau ceftriaxonă (2 g Ivi.v./zi), 4 săptămâni *plus* gentamicină [d] (3 mg/kg/zi i.v. sau i.m., doză unică[e] sau împărțită în doze egale la 8 h, 2 săptămâni)	Folosirea de penicilină monoterapie la această doză timp de 6 săptămâni sau cu gentamicină în primele 2 săptămâni este tratamentul de elecție pentru endocardita pe valve prostetice cauzată de streptococi cu CMI ≤ 0,01 μg/ml penicilină
	Vancomicină[c] ca mai sus, 4 săptămâni	
Streptococi cu rezistență moderată la penicilină[g], microorganisme care sunt variante nutritive sau *Gemella morbillorum*	• Penicilină G (4-5 mU i.v. la 4 h) sau ceftriaxonă (2 g i.v./zi), 6 săptămâni *plus* gentamicină[d] (3 mg/kg/zi i.v. sau i.m., doză unică[e] sau împărțită în doze egale la 8 h, 6 săptămâni	De elecție pentru endocardită pe valve prostetice cauzată de streptococi cu CIM > 0,1 μg/ml penicilină
	• Vancomicină[c] ca mai sus, 4 săptămâni	
Enterococi[h]		
	• Penicilină G (4-5 mU i.v. la 4 h) *plus* gentamicină[d] (1 mg/kg i.v. la 8 h), ambele 4-6 săptămâni	Dacă nu există rezistență de nivel înalt la streptomicină, se poate folosi streptomicină (7,5 mg/kg la 12 h) în loc de gentamicină
	• Ampicilină (2 g i.v. la 4 h) *plus* gentamicină[d] (1 mg/kg i.v. la 8 h), ambele 4-6 săptămâni	
	• Vancomicină[c] (15 mg/kg i.v. la 12 h) *plus* gentamicină [d] (1 mg/kg i.v. la 8 h), ambele 4-6 săptămâni	La pacienții cu alergie la penicilină se recomandă vancomicină plus gentamicină sau desensibilizare la penicilină
Stafilococi		
Susceptibili la meticilină, care produc infecții pe valve native (nu pe dispozitive)	• Nafcilină sau oxacilină (2 g i.v. la 4 h, 4-6 săptămâni) *plus* (opțional) gentamicină[d] (1 m/kg i.m. sau i.v. la 8 h, 3-5 zile)	Dacă organismul este susceptibil la penicilină (nu produce β-lactamază), se poate administra penicilină (4 mU la 4 ore)
	• Cefazolină (2 g i.v. la 8 h, 4-6 săptămâni) *plus* (opțional) gentamicină[d] (1 mg/kg i.m. sau i.v. la 8 h, 3-5 zile)	La pacienții cu reacție alergică neimediată la penicilină se poate folosi cefazolină
	• Vancomicină[c] (15 mg/kg i.v. la 12 h, 4-6 săptămâni)	Vancomicina se folosește la pacienții cu reacție alergică imediată (urticarie) sau severă la penicilină

(Continuă)

TABELUL 25-4 (CONTINUAT)

TRATAMENTUL ANTIBIOTIC PENTRU ENDOCARDITA INFECȚIOASĂ CAUZATĂ DE MICROORGANISME COMUNE[a]

MICROORGANISM	MEDICAMENT (DOZĂ, DURATĂ)	COMENTARII
Streptococi		
Rezistenți la meticilină, care produc infecții pe valve native (nu pe dispozitive)	Vancomicină[c] (15 mg/kg i.v. la 12 h, 4-6 săptămâni)	Folosirea de rutină a rifampinei nu este indicată
Susceptibili la meticilină, care produc infecții pe valve prostetice	Nafcilină sau oxacilină (2 g i.v. la 4 h, 6-8 săptămâni) *plus* gentamicină[d] (1 mg/kg i.m. sau i.v. la 8 h, 2 săptămâni) *plus* rifampină[i] (300 mg p.o. la 8 h, 6-8 săptămâni)	A se folosi gentamicină în primele 2 săptămâni; înainte de inițierea administrării de rifampină trebuie determinată susceptibilitatea la gentamicină (a se vedea textul); dacă pacientul este foarte alergic la penicilină, se recomandă un regim pentru stafilococi rezistenți la meticilină; dacă alergia la antibiotice beta-lactamice este de tip minor/neimediat, se poate înlocui oxacilina/nafcilina cu cefazolină
Rezistenți la meticilină, care produc infecții pe valve prostetice	Vancomicină[c] (15 mg/kg i.v. la 12 h, 6-8 săptămâni) *plus* gentamicină[d] (1 mg/kg i.m. sau i.v. la 8 h, 2 săptămâni) *plus* rifampină[i] (300 mg p.o. la 8 h, 6-8 săptămâni)	A se folosi gentamicină în primele 2 săptămâni; înainte de inițierea administrării de rifampină trebuie determinată susceptibilitatea la gentamicină (a se vedea textul)
Microorganisme HACEK		
	Ceftriaxonă (2 g/zi i.v. doză unică, 4 săptămâni)	Se poate folosi o altă cefalosporină de generația a treia, la doze comparabile
	Ampicilină/sulbactam (3 g i.v. la 6 h, 4 săptămâni)	

[a] Dozele sunt pentru adulți cu funcție renală normală. Dozele de gentamicină, streptomicină și vancomicină trebuie ajustate în caz de funcție renală redusă. La calculul dozelor de gentamicină și streptomicină (per kilogram) se folosește greutatea corporală ideală (bărbați = 50 kg + 2,3 kg pentru fiecare 2,5 cm peste 150 cm; femei = 45,5 kg + 2,3 kg pentru fiecare 2,5 cm peste 150 cm).
[b] CMI ≤ 0,1 g/ml.
[c] Concentrația maximă dezirabilă pentru vancomicină, la o oră după finalizarea perfuziei cu durata de o oră, este 30-45 μg/ml.
[d] Pentru endocardita enterococică aminoglicozidele nu ar trebui administrate în doze zilnice unice și ar trebui utilizate ca parte a tratamentului inițial. Valorile țintă maximă și minimă ale concentrației serice în cazul administrării de gentamicină în mai multe doze pe zi, măsurate la o oră după o perfuzie de 20-30 de minute sau după injectare i.m., sunt aproximativ 3,5 μg/ml și respectiv ≤ 1 μg/ml; valorile țintă maximă și minimă ale concentrației serice de streptomicină (măsurate la aceleași momente ca pentru gentamicină) sunt 20-35 μg/ml și respectiv < 10 μg/ml.
[e] În locul gentamicinei se poate folosi netilmicină (4 mg/kg/zi, doză unică).
[f] CMI > 0,1 μg/ml și < 0,5 μg/ml.
[g] CMI > 0,5 μg/ml și < 8,0 μg/ml.
[h] Susceptibilitatea la agenți antimicrobieni trebuie evaluată; a se vedea textul.
[i] Rifampina crește dozele de warfarină și dicumarol necesare pentru realizarea efectului anticoagulant.

nivelul peretelui celular – sau (pentru *E. faecalis*) doze mari de ampicilină plus ceftriaxonă sau cefotaximă. Dacă această terapie alternativă eșuează sau dacă germenul izolat este rezistent la toți agenții folosiți de obicei, este indicat tratamentul chirurgical. Rolul agenților noi cu activitate potențială împotriva enterococilor rezistenți la mai multe medicamente [quinupristină/dalfopristină (numai *E. faecium*), linezolidă și daptomicină) în tratamentul endocarditei nu a fost stabilit. Deși doza de gentamicină folosită pentru realizarea sinergiei bactericide în tratamentul endocarditei enterococice este mai mică decât cea folosită în terapia standard, nefrotoxicitatea nu este rară în cursul tratamentului care durează 4-6 săptămâni. Regimuri în care componenta aminoglicozidică a terapiei a fost administrată doar 2-3 săptămâni din cauza toxicității au fost curative. Prin urmare, la pacienți cu endocardită enterococică ce răspund satisfăcător la terapie, oprirea administrări aminoglicozidului este indicată dacă apare toxicitate.

Stafilococi Regimurile folosite pentru tratarea endocarditei stafilococice (Tabelul 25-4) nu sunt bazate pe producţia de coagulază, ci pe prezenţa sau absenţa unei valve prostetice sau a unui dispozitiv implantat, pe valva nativă specifică afectată şi pe rezistenţa germenului izolat la penicilină şi meticilină. Penicilinaza este produsă de 95% dintre tulpinile de stafilococi; prin urmare, toţi germenii izolaţi ar trebui consideraţi rezistenţi la penicilină până când se dovedeşte că nu produc această enzimă. În mod similar, rezistenţa la meticilină a devenit atât de prevalentă la stafilococi (inclusiv *S. aureus*), încât terapia ar trebui iniţiată cu un regim pentru organisme rezistente la meticilină şi ulterior reevaluată dacă tulpina se dovedeşte a fi susceptibilă la meticilină. Adăugarea de gentamicină (dacă izolatul este susceptibil) la un antibiotic β-lactamic pentru a creşte eficacitatea terapiei în cazul endocarditei valvulare native mitrale sau aortice este opţională. Adăugarea acestui agent grăbeşte eradicarea bacteriemiei, însă nu ameliorează supravieţuirea. Dacă este adăugată, gentamicina ar trebui administrată doar în primele 3-5 zile, pentru a minimiza nefrotoxicitatea. În general, în acest context gentamicina nu se adaugă la vancomicină. Eficacitatea linezolidului sau daptomicinei ca alternativă la vancomicină în cazul endocarditei produse de *S. aureus* rezistent la meticilină (MRSA) nu a fost stabilită.

Endocardita produsă de *S. aureus* susceptibil la meticilină, care nu este complicată şi este limitată la valva tricuspidă sau pulmonară – afecţiune prezentă aproape exclusiv la utilizatorii de droguri injectabile – poate fi tratată în general folosind un regim de 2 săptămâni care combină oxacilina sau nafcilina (dar nu vancomicina) cu gentamicină. Febra prelungită (≥ 5 zile) în cursul tratamentului sugerează faptul că aceşti pacienţi ar trebui să primească terapie standard. Endocardita localizată în partea dreaptă a inimii şi cauzată de MRSA se tratează timp de 4 săptămâni cu doze standard de vancomicină sau daptomicină (6 mg/kg, doză unică).

Endocardita stafilococică pe valve prostetice se tratează timp de 6-8 săptămâni cu un regim polimedicamentos. Rifampina este o componentă esenţială, deoarece distruge stafilococii aderenţi la materialele non-biologice. Alţi doi agenţi (selectaţi pe baza rezultatelor testului de susceptibilitate) se asociază cu rifampina pentru a preveni apariţia rezistenţei in vivo. Deoarece mulţi stafilococi (în special MRSA şi *S. epidermitidis*) sunt rezistenţi la gentamicină, utilitatea gentamicinei ca agent alternativ ar trebui stabilită înainte de a începe tratamentul cu rifampină. Dacă organismul izolat este rezistent la gentamicină, o altă aminoglicozidă sau o fluorochinolonă (selectată pe baza susceptibilităţii), sau un alt agent activ ar trebui folosit în locul gentamicinei.

Alte microorganisme În absenţa meningitei, endocardita cauzată de *Streptococcus pneumoniae* cu CMI la penicilină ≤ 1,0 poate fi tratată cu penicilină i.v. (4 milioane de unităţi la fiecare 4 ore), ceftriaxonă (2 g/zi, doză unică) sau cefotaximă (la doze comparabile). Infecţiile cauzate de tulpini pneumococice cu CMI la penicilină ≥ 2,0 ar trebui tratate cu vancomicină. Până se determină sensibilitatea tulpinii la penicilină, tratamentul ar trebui să fie reprezentat de vancomicină plus ceftriaxonă, în special dacă se suspectează prezenţa concomitentă a meningitei. Endocardita produsă de *P. aeruginosa* se tratează cu o penicilină antipseudomonas (ticarcilină sau piperacilină) şi doze mari de tobramicină (8 mg/kg/zi, împărţită în 3 doze). Endocardita cauzată de enterobacterii se tratează cu un antibiotic beta-lactamic cu potenţă înaltă plus o aminoglicozidă. Endocardita produsă de corinebacterii se tratează cu penicilină plus o aminoglicozidă (dacă organismul este susceptibil la aminoglicozide) sau cu vancomicină, care are efect bactericid asupra majorităţii tulpinilor. Terapia pentru endocardita cauzată de *Candida* constă din amfotericină B plus flucitozină şi intervenţie chirurgicală precoce; se recomandă tratament pe termen lung (sau chiar nedefinit) cu un derivat de azol administrat oral. Tratamentul cu Caspofungină pentru endocardita produsă de *Candida* a fost eficace în cazuri sporadice; cu toate acestea, rolul echinocandinelor în acest context clinic nu a fost stabilit.

Terapia empirică Când se alege şi se execută un tratament fără a dispune de informaţii furnizate de culturi (adică înainte ca rezultatele culturilor să devină disponibile sau când culturile sunt negative), trebuie avute în vedere indiciile clinice şi epidemiologice referitoare la etiologie şi este necesar să se ţină cont atât de agenţii patogeni asociaţi cu forme specifice de endocardită, cât şi de pericolele unei terapii suboptimale. Astfel, terapia empirică pentru endocardită acută la un utilizator de droguri injectabile ar trebui să acopere MRSA şi bacilii gram negativi. Iniţierea tratamentului cu vancomicină plus gentamicină imediat după recoltarea sângelui acoperă toate aceste etiologii, precum şi multe alte cauze potenţiale. În tratamentul cazurilor cu culturi negative, endocardita marantică trebuie exclusă şi germenii greu de crescut în cultură căutaţi serologic. În absenţa unui tratament antibiotic anterior, este puţin probabil ca infecţiile produse de *S. aureus*, CoNS sau enterococi să fie asociate cu hemoculturi negative. Prin urmare, într-o astfel de situaţie, de aceste organisme nu ar trebui să se ţină cont la stabilirea terapiei pentru endocardită subacută. Până când datele despre diagnostic devin disponibile, endocardita subacută pe valve native şi cu hemoculturi negative trebuie tratată cu ceftriaxonă plus gentamicină; dacă sunt afectate valvele prostetice ar trebui folosiţi aceşti doi agenţi antimicrobieni plus vancomicină.

Terapia antimicrobiană în ambulatoriu Pacienţii complianţi care au hemoculturi sterile, sunt afebrili în cursul terapiei şi nu au semne clinice sau ecocardiografice care să sugereze o complicaţie iminentă pot finaliza tratamentul la domiciliu. Este necesară crearea unui program adecvat de monitorizare şi a unui mediu optim la domiciliu, precum şi asigurarea facilă a accesului i.v. şi folosirea de agenţi antimicrobieni stabili în soluţie.

Monitorizarea terapiei antimicrobiene Titrul seric bactericid – cea mai mare diluţie a serului pacientu-

lui, realizată în cursul terapiei, care distruge 99,9% dintre microorganismele inoculate folosind un produs standard – nu mai este recomandat ca parametru de evaluare a regimurilor standard. Însă în cazul tratamentului endocarditei cauzate de organisme neobişnuite, această măsurătoare – deşi nestandardizată şi dificil de interpretat – poate oferi o metodă specifică pentru pacient, de evaluare a efectului antibiotic *in vivo*. Se recomandă monitorizarea concentraţiilor serice de aminoglicozide şi vancomicină.

Reacţii toxice la antibiotice (inclusiv reacţii alergice) apar la 25-40% dintre pacienţi şi se produc de obicei în a treia săptămână de terapie. Ar trebui efectuate periodic analize sangvine pentru detectarea toxicităţii renale, hepatice şi hematologice.

La majoritatea pacienţilor, terapia antibiotică eficace conduce la ameliorare subiectivă şi la dispariţia febrei în decurs de 5-7 zile. Hemoculturile ar trebui repetate zilnic până devin sterile, repetate în caz de reapariţie a febrei şi efectuate din nou la 4-6 săptămâni după finalizarea terapiei pentru a confirma vindecarea. Hemoculturile devin sterile după 2 zile de la iniţierea unei terapii adecvate când infecţia este cauzată de streptococi viridans, enterococi sau organisme HACEK. În caz de endocardită produsă de *S. aureus*, terapia cu antibiotice β-lactamice determină sterilizarea hemoculturilor după 3-5 zile, în timp ce sub tratament cu vancomicină hemoculturile pot rămâne pozitive timp de 7-9 zile. Când febra persistă peste 7 zile, în ciuda terapiei antibiotice adecvate, pacienţii ar trebui evaluaţi pentru a identifica eventuale abcese paravalvulare, abcese extracardiace (splină, rinichi) sau complicaţii (evenimente embolice). Reapariţia febrei poate indica producerea unei astfel de complicaţii, dar totodată poate fi consecinţa unor reacţii la medicamente sau complicaţii asociate cu spitalizarea. Anomaliile serologice (de exemplu, ale nivelului de proteină C reactivă, ale vitezei de sedimentare a hematiilor, ale factorului reumatoid) se remit lent şi nu reflectă răspunsul la tratament. Vegetaţiile se micşorează după tratamente eficace, dar la 3 luni după vindecare jumătate din acestea sunt nemodificate şi 25% sunt uşor mai mari.

TRATAMENT CHIRURGICAL Complicaţiile intracardiace şi nervos centrale ale endocarditei reprezintă cauze importante de morbiditate şi deces, asociate cu această infecţie. Uneori, terapia eficace pentru aceste complicaţii impune intervenţia chirurgicală. Majoritatea indicaţiilor clinice pentru tratamentul chirurgical al endocarditei nu sunt absolute (**Tabelul 25-5**). Prin urmare, riscurile şi beneficiile, precum şi momentul tratamentului chirurgical ar trebui evaluate individual (**Tabelul 25-6**).

Indicaţii de chirurgie intracardiacă Majoritatea intervenţiilor chirurgicale sunt determinate de modificări intracardiace, care sunt detectate cel mai bine prin ETE. Din cauza naturii înalt invazive a endocarditei pe valve prostetice, până la 40% dintre pacienţii afectaţi beneficiază de tratament chirurgical. La mulţi pacienţi, intervenţia chirurgicală este indicată pentru evenimente intracardiace coincidente.

TABELUL 25-5

INDICAŢII PENTRU TRATAMENT CHIRURGICAL LA PACIENŢI CU ENDOCARDITĂ

Intervenţie chirurgicală necesară pentru rezultat terapeutic optim
Insuficienţă cardiacă congestivă moderată sau severă, secundară unei disfuncţii valvulare
Valvă prostetică instabilă, cu dehiscenţă parţială
Bacteriemie persistentă în ciuda terapiei antimicrobiene optime
Absenţa unei terapii microbicide eficace (de exemplu, endocardită fungică sau cauzată de *Brucella*)
Endocardită cauzată de *S. aureus* pe valve prostetice, cu complicaţii intracardiace
Recurenţă a endocarditei pe valve prostetice, după tratament antimicrobian optim
Intervenţia chirurgicală trebuie neapărat avută în vedere pentru obţinerea unui rezultat terapeutic optim[a]
Extensie perivalvulară a infecţiei
Endocardită cu *S. aureus* care afectează valva aortică sau mitrală, cu răspuns slab la tratament
Vegetaţii hipermobile mari (diametru > 10 mm), cu risc crescut de embolie
Febră persistentă neexplicată (≥ 10 zile) în caz de endocardită pe valve native cu hemoculturi negative
Endocardită slab responsivă la tratament sau recurentă, cauzată de enterococi sau bacili gram negativi cu rezistenţă înaltă la antibiotice

[a] Indicaţia de intervenţie chirurgicală trebuie atent evaluată; manifestările clinice sunt evaluate de obicei alături de alte indicaţii, pentru a determina dacă tratamentul chirurgical este necesar.

Insuficienţă cardiacă congestivă Indicaţia principală pentru tratamentul chirurgical al endocarditei este insuficienţa cardiacă congestivă refractară, moderată sau severă, cauzată de o disfuncţie valvulară nou apărută sau agravată. Dintre pacienţii cu insuficienţă cardiacă moderată sau severă secundară unei disfuncţii valvulare şi care sunt trataţi medical, 60-90% decedează în decurs de 6 luni. În acest context, tratamentul chirurgical ameliorează prognosticul, mortalitatea devenind 20% în cazul endocarditei pe valve native şi 35-55% la pacienţi cu infecţii pe valve prostetice. Tratamentul chirurgical poate ameliora stenoza funcţională produsă de vegetaţii voluminoase şi poate restaura competenţa valvelor cardiace insuficiente.

Infecţia perivalvulară Această complicaţie, care apare în 10-15% dintre cazurile de endocardită pe valve native şi 45-60% dintre cazurile de endocardită pe valve prostetice, este sugerată de persistenţa neexplicată a febrei în cursul unui tratament adecvat, apariţia unor noi tulburări de conducere şi apariţia pericarditei. Extensia infecţiei poate apărea în cazul oricărei valve, dar are frecvenţă maximă în cazul afectării valvei aortice. Investigaţia de elecţie pentru detectarea abceselor perivalvulare este ETE cu evaluare Doppler (sensibilitate ≥ 85%). Deşi ocazional

TABELUL 25-6

MOMENTUL INTERVENŢIEI CHIRURGICALE CARDIACE LA PACIENŢI CU ENDOCARDITĂ

	INDICAŢII PENTRU INTERVENŢIE CHIRURGICALĂ	
MOMENTUL EFECTUĂRII	DOVEZI PUTERNICE CARE SUSŢIN INDICAŢIA	DOVEZI CONFLICTUALE, ÎNSĂ MAJORITATEA OPINIILOR FAVORIZEAZĂ TRATAMENTUL CHIRURGICAL
Iminent (aceeaşi zi)	Insuficienţă aortică acută plus preînchidere a valvei mitrale	
	Abces de sinus Valsalva rupt în cavităţile cardiace drepte	
	Rupere în sacul pericardic	
Urgenţă (în 1-2 zile)	Obstrucţie valvulară produsă de o vegetaţie	Embol major plus vegetaţie mare persistentă (diametru > 10 mm)
	Proteză valvulară instabilă (dehiscentă)	
	Insuficienţă aortică sau mitrală acută, cu insuficienţă cardiacă (clasa III sau IV NYHA)	
	Perforaţie septală	
	Extensie perivalvulară a infecţiei cu/fără noi tulburări de conducere evidenţiate electrocardiografic	
	Lipsa unei terapii antibiotice eficace	
Electivă (de obicei este preferabil mai devreme)	Regurgitare paravalvulară (pe valvă prostetică) progresivă	PVE stafilococică
	Disfuncţie valvulară plus infecţie persistentă după ≥ 7-10 zile de terapie antimicrobiană	PVE precoce (la ≤2 luni după o intervenţie chirurgicală valvulară
		Endocardită fungică (Candida spp.)
	Endocardită fungică (mucegaiuri)	Organisme rezistente la antibiotice

Notă: PVE, endocardită pe valvă prostetică.
Sursă: adaptat după L. Olaison, G. Pettersson: Infect Dis Clin North Am 16:453, 2002.

infecţiile perivalvulare pot fi vindecate cu tratament farmacologic, intervenţia chirurgicală este justificată când febra persistă, apar fistule, protezele devin dehiscente şi instabile, sau o infecţie invazivă reapare după tratament adecvat. Ritmul cardiac trebuie monitorizat, deoarece apariţia unui bloc atrioventricular de grad înalt poate impune montarea unui stimulator cardiac.

Infecţie necontrolată Obţinerea repetată de hemoculturi pozitive sau persistenţa febrei fără altă explicaţie (la pacienţi cu endocardită şi hemoculturi pozitive sau negative), în ciuda terapiei antibiotice optime, poate indica o infecţie necontrolată şi justifică intervenţia chirurgicală. Tratamentul chirurgical este indicat şi pentru endocardită cauzată de organisme împotriva cărora experienţa clinică indică faptul că nu există o terapie antimicrobiană eficace. Această categorie include infecţii cauzate de drojdii, fungi, *P. aeruginosa*, alţi bacili gram negativi foarte rezistenţi, *Brucella* spp. şi probabil *C. burnetii*.

Endocardita cu *S. aureus* Mortalitatea pentru endocardita pe valve prostetice produsă de *S. aureus* depăşeşte 70% în cazul tratamentului medical, dar scade la 25% după tratament chirurgical. La pacienţii cu complicaţii intracardiace asociate infecţiei cu *S. aureus* pe valve prostetice, tratamentul chirurgical reduce mortalitatea de douăzeci de ori. Tratamentul chirurgical ar trebui luat în considerare la pacienţii cu infecţii produse de *S. aureus* la nivelul valvelor aortică sau mitrală native şi în cazul cărora se identifică vegetaţii la ETT, iar starea septică persistă în cursul primei săptămâni de tratament. Endocardita izolată a valvei tricuspide, chiar şi cu febră persistentă, rareori necesită intervenţie chirurgicală.

Prevenirea emboliilor sistemice Decesul şi morbiditatea persistentă cauzate de emboli sunt prezente în general numai la pacienţii în cazul cărora apare ocluzie a arterelor cerebrale sau coronare. Identificarea ecocardiografică a dimensiunilor şi a configuraţiei vegetaţiilor – deşi are rol predictiv la pacienţii cu risc înalt de embolii sistemice – nu identifică indivizii în cazul cărora beneficiile tratamentului chirurgical (în ceea ce priveşte prevenirea emboliilor) depăşesc în mod clar riscurile asociate cu procedura chirurgicală şi cu prezenţa unei valve prostetice implantate. Beneficiul net în favoarea chirurgiei este cel mai probabil când riscul de embolie este înalt şi simultan pot fi obţinute şi alte beneficii chirurgicale (de exemplu, repararea unei valve cu disfuncţie moderată sau drenarea unui abces perivalvular). Prin reducerea riscului general asociat cu intervenţia chirurgicală (de exemplu, rezecţia vegetaţiilor şi repararea valvulară, evitând montarea unei proteze valvulare), raportul beneficiu/risc creşte şi astfel tratamentul chirurgical devine mai atractiv.

Momentul intervenţiei chirurgicale cardiace În general, când există indicaţie pentru tratamentul

chirurgical al endocarditei infecţioase, operaţia nu ar trebui întârziată numai pentru a mai putea administra antibiotice, deoarece această strategie măreşte riscul de deces (Tabelul 25-6). Amânările sunt justificate numai dacă infecţia este controlată şi insuficienţa cardiacă congestivă este compensată în totalitate prin tratament farmacologic. După 14 zile de terapie antibiotică recomandată, culturile realizate din valvele excizate sunt negative la 99% din pacienţii cu endocardită cauzată de streptococi şi la 50% dintre cei cu boală produsă de *S. aureus*. Endocardita recurentă ce afectează valva prostetică implantată de curând apare la 2% din pacienţii în cazul cărora culturile din valva nativă excizată au fost pozitive şi la 6-15% din cei care au avut endocardită activă pe valvă prostetică. Aceste riscuri sunt mai acceptabile comparativ cu mortalitatea înaltă asociată cu întârzierea sau evitarea intervenţiei chirurgicale.

La pacienţii care au avut complicaţii neurologice secundare endocarditei, deteriorarea neurologică se poate agrava şi mai mult în urma intervenţiei chirurgicale cardiace. Riscul de exacerbare semnificativă a simptomelor neurologice depinde de intervalul între momentul producerii complicaţiilor şi momentul operaţiei. Când este fezabil, intervenţia chirurgicală ar trebui amânată 2-3 săptămâni după un accident vascular embolic nehemoragic şi 4 săptămâni după un accident vascular embolic hemoragic. În caz de rupere, anevrismul micotic ar trebui rezolvat şi înainte de chirurgie trebuie permisă resorbţia edemului cerebral.

Terapia antibiotică după intervenţie chirurgicală cardiacă Bacteriile vizibile după colorarea Gram a preparatelor obţinute din valvele excizate nu indică în mod obligatoriu eşecul terapiei antibiotice. Prin coloraţie Gram – sau prin identificarea ADN-ului utilizând PCR – au fost identificate microorganisme pe valvele excizate la 45% din pacienţii care au finalizat cu succes terapia recomandată pentru endocardită. La numai 7% dintre aceşti pacienţi organismele – majoritatea neobişnuite şi rezistente la antibiotice – au fost obţinute prin culturi din materialul valvular. În ciuda detectării de microorganisme (sau a ADN-ului acestora), recurenţa endocarditei după tratament chirurgical este rară. Prin urmare, pentru infecţiile necomplicate pe valve native, cauzate de organisme susceptibile şi în contextul unor culturi negative din materialul valvular, durata tratamentului preoperatoriu plus postoperatoriu ar trebui să fie egală cu durata totală a terapiei recomandate (aproximativ 2 săptămâni din terapie fiind administrată postoperator). În caz de endocardită complicată prin formarea unui abces paravalvular, de o infecţie pe valvă prostetică tratată parţial sau când culturile din material valvular sunt pozitive, postoperator ar trebui administrat un tratament antibiotic complet.

Complicaţii extracardiace Abcese splenice apar la 3-5% dintre pacienţii cu endocardită. Terapia eficace presupune drenaj percutanat sub ghidaj imagistic sau splenectomie. Anevrisme micotice apar la 2-15% dintre pacienţii cu endocardită; jumătate din cazuri afectează arterele cerebrale şi se manifestă prin cefalee, simptome neurologice focale sau hemoragie. Anevrismele cerebrale ar trebui monitorizate angiografic. Unele dispar după tratament antimicrobian eficace, însă cele care persistă, se măresc sau sângerează ar trebui tratate chirurgical (dacă este posibil). Anevrismele extracerebrale se manifestă prin durere locală, apariţia unei formaţiuni, ischemie locală sau sângerare; acestea se tratează prin rezecţie.

PROGNOSTIC

Factori de prognostic negativ sunt vârsta avansată, comorbidităţile severe, stabilirea cu întârziere a diagnosticului, afectarea unei valve prostetice sau a valvei aortice native, infecţia cu organisme invazive (*S. aureus*) sau rezistente la antibiotice (*P. aeruginosa*, fungi), complicaţiile intracardiace şi complicaţiile neurologice majore. Decesul şi prognosticul rezervat nu sunt determinate de obicei de eşecul terapiei antibiotice, ci de interacţiunile dintre comorbidităţi şi complicaţiile de organ cauzate de endocardită. Supravieţuirea generală pentru pacienţii cu endocardită pe valve native, cauzată de streptococi viridans, microorganisme HACEK sau enterococi (susceptibili la administrarea de antibiotice cu efect sinergic) este 85-90%. În caz de endocardită pe valve native cauzată de *S. aureus*, supravieţuirea este 55-70% la cei care nu folosesc droguri injectabile şi ajunge la 85-90% la persoanele care utilizează astfel de droguri. Endocardita pe valve prostetice apărută în primele 2 luni după înlocuirea valvulară are mortalitate 40-50%, dar în cazurile cu debut mai tardiv (> 2 luni) mortalitatea este doar 10-20%.

PROFILAXIE

Tratamentul antibiotic profilactic este recomandat de American Heart Association după anumite proceduri considerate a fi asociate cu risc de bacteriemie şi endocardită. Însă beneficiile profilaxiei nu au fost determinate şi probabil sunt modeste: numai 50% dintre pacienţii care se prezintă cu endocardită pe valve native ştiu că au o leziune valvulară predispozantă, majoritatea cazurilor de endocardită nu apar după o procedură, iar 35% dintre cazuri sunt cauzate de microorganisme care nu sunt ţintite de regimurile recomandate pentru profilaxie. Intervenţiile stomatologice – procedurile considerate a predispune cel mai mult la endocardită – nu sunt mai frecvente în cele 3 luni care preced endocardita, comparativ cu pacienţii din lotul de control. În plus, frecvenţa şi magnitudinea bacteriemiei asociate cu intervenţii stomatologice şi activităţi zilnice de rutină (de exemplu, periatul dinţilor şi folosirea aţei dentare) sunt similare. Deoarece pacienţii sunt rareori trataţi stomatologic, expunerea structurilor cardiace vulnerabile la endocardită la organisme din cavitatea orală care cauzează bacteriemie este semnificativ mai mare în urma activităţilor zilnice de rutină comparativ cu îngrijirea dinţilor. Se estimează că expunerea anuală a valvelor cardiace la organisme care produc bacteriemie este de aproximativ 5,6 milioane ori mai mare în urma activităţilor zilnice de rutină, comparativ cu

TABELUL 25-7

REGIMURI DE ANTIBIOTICE PENTRU PROFILAXIA ENDOCARDITEI LA ADULȚII CU LEZIUNI CARDIACE CU RISC ÎNALT [a,b]

A. Regim oral standard
   1. Amoxicilină 2,0 g p.o. 1 cu o oră înainte de procedură
B. Pacient incapabil să ia medicamente pe cale orală
   1. Ampicilină 2,0 g i.v. sau i.m. cu o oră înainte de procedură
C. Alergie la penicilină
   1. Claritromicină sau azitromicină 500 mg p.o. cu o oră înainte de procedură
   2. Cefalexină[c] 2,0 g p.o. cu o oră înainte de procedură
   3. Clindamicină 600 mg p.o. cu o oră înainte de procedură
D. Pacient alergic la penicilină sau incapabil să ia medicamente pe cale orală
   1. Cefazolină[c] sau ceftriaxonă[c] 1 g i.v. sau i.m., cu 30 de minute înainte de procedură
   2. Clindamicină 600 mg i.v. sau i.m., cu o oră înainte de procedură

[a] Stabilirea dozelor la copii: pentru amoxicilină, ampicilină, cefalexină, sau cefadroxil + 50 mg/kg PO; cefazolină, 25 mg/kg IV; clindamicină, 20 mg/kg PO, 25 mg/kg IV; claritromicină, 15 mg/kg PO; și vancomicină, 20 mg/kg IV.
[b] Pentru leziuni cu risc înalt, vezi Tabelul 25-8. Profilaxia nu este recomandată pentru alte leziuni.
[c] A nu se folosi cefalosporine la pacienți cu hipersensibilitate imediată (urticarie, angioedem, anafilaxie) la penicilină.
Sursă: W. Wilson et al.: Circulation, published online 4/19/07.

o extracție dentară. Raportul între procedurile gastrointestinale și genitourinare și episoadele ulterioare de endocardită este mai dificil de determinat decât în cazul procedurilor stomatologice.

Tratamentul profilactic cu antibiotice, dacă este 100% eficace, previne cel mai probabil numai un număr mic de cazuri de endocardită; cu toate acestea, este posibil ca rare cazuri să fie prevenite. După evaluarea integrată a beneficiilor potențiale, a efectelor adverse potențiale și a costurilor asociate cu antibioterapia profilactică, comitetul de experți al American Heart Association a restricționat marcant recomandările pentru tratamentul antibiotic profilactic. Administrarea profilactică de antibiotice (**Tabelul 25-7**) este indicată numai pentru pacienții cu cel mai mare risc de morbiditate severă sau deces din cauza endocarditei (**Tabelul 25-8**). Profilaxia se recomandă numai în cazul procedurilor stomatologice în cadrul cărora se manipulează țesut gingival sau regiunea periapicală a dinților, ori care produc perforație a mucoasei orale (inclusiv intervenții chirurgicale la nivelul tractului respirator). Deși profilaxia nu este recomandată pentru pacienții tratați cu proceduri la nivelul tractului gastrointestinal sau genitourinar, este indicat ca un tratament eficace să fie administrat acestor pacienți cu risc înalt înainte sau după efectuarea de proceduri care implică manipularea unor arii infectate de la nivelul tractului genitourinar, al tegumentului sau al țesuturilor moi. Totodată, se recomandă menținerea unei igiene orale adecvate (W. Wilson et al).

TABELUL 25-8

LEZIUNI CU RISC ÎNALT PENTRU CARE ESTE INDICATĂ PROFILAXIA ENDOCARDITEI ÎNAINTE DE INTERVENȚIILE STOMATOLOGICE

Valve cardiace prostetice
Antecedente de endocardită
Boală cardiacă congenitală cianogenă necorectată, inclusiv șunturi sau conducte montate în scop paliativ
Defecte cardiace congenitale complet reparate, în primele 6 luni după reparare
Defecte cardiace congenitale incomplet reparate, cu anomalii reziduale adiacente materialului prostetic
Valvulopatie apărută după transplant cardiac

Sursă: W. Wilson et al.: Circulation, published online 4/19/07.

BIBLIOGRAFIE

BADDOUR L. M. et al.: Diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications. A statement for healthcare professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Councils on Clinical Cardiology, Stroke, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia, American Heart Association. *Circulation* 111:e394, 2005.

DURACK D.T. (ed.): Infective endocarditis. *Infect Dis Clin North Am* 16:255, 2002.

FOWLER V. G. JR. et al.: Endocarditis and intravascular infections, in *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 6th ed, GL Mandell et al (eds). Philadelphia, Elsevier Churchill Livingstone, 2005, pp. 975-1021.

HORSTKOTTE D. et al.: Guidelines on prevention, diagnosis and treatment of infective endocarditis. Executive summary, The Task Force on Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 25:267, 2004.

KARCHMER A. W.: Infective endocarditis, in *Heart Disease*, 8th ed, E. Braunwald et al. (ed.). Philadelphia, Elsevier Saunders, 2008.

———, LONGWORTH D.L.: Infections of intracardiac devices. *Cardiol Clin* 21:253, 2003.

LI J. S. et al.: Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 30:633, 2000.

MOREILLON P., Que Y. A.: Infective endocarditis. *Lancet* 363:139, 2004.

MORRIS A. J. et al.: Bacteriological outcome after valve surgery for active infective endocarditis: Implications for duration of treatment after surgery (abstract). *Clin Infect Dis* 41:187, 2005.

VIKRAM H. R. et al.: Impact of valve surgery on 6-month mortality in adults with complicated, left-sided native valve endocarditis: A propensity analysis. *JAMA* 290:3207, 2003.

WILSON W. et al.: Prevention of infective endocarditis. Guidelines from the American Heart Association. A guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation* 116:1736, 2007.

CAPITOLUL 26
REUMATISMUL ARTICULAR ACUT

Jonathan R. Carapetis

Reumatismul articular acut (RAA) este o afecțiune multisistemică ce rezultă în urma unei reacții autoimune la infecția cu streptococi de grup A. Deși multe regiuni ale corpului pot fi afectate, aproape toate manifestările se remit complet. Fac excepție leziunile valvulare cardiace [cardiopatia reumatică (CR)], care persistă după dispariția celorlalte semne clinice.



RAA și CR sunt boli asociate cu sărăcia. Erau frecvente în toate țările până la începutul secolului al XX-lea, când incidența lor a început să scadă în țările industrializate. Declinul a fost atribuit în mare parte îmbunătățirii condițiilor de viață – în special aglomerarea mai mică în locuințe și igiena mai bună – care a condus la reducerea transmiterii streptococilor de grup A. Introducerea antibioticelor și ameliorarea sistemelor de îngrijiri medicale au avut un efect suplimentar. Epidemii recurente de RAA au început să se producă în anii 1980 în statele din regiunea Rocky Mountain din Statele Unite, unde incidența este încă ridicată.

Dispariția practic totală a RAA și scăderea incidenței CR în țările industrializate nu a fost replicată din nefericire și în țările în curs de dezvoltare, unde aceste afecțiuni continuă să evolueze la fel. CR este cea mai frecventă cauză de afectare cardiacă la copiii din țările în curs de dezvoltare și totodată este o cauză majoră de mortalitate și morbiditate inclusiv la adulți. A fost estimat recent că între 15 și 19 milioane de oameni sunt afectați de RAA pe plan mondial, iar anual se produc aproximativ un sfert de milion de decese. Aproximativ 95% dintre cazurile de RAA și decesele prin CR se înregistrează în prezent în țările în curs de dezvoltare.

Deși RAA și CR sunt relativ frecvente în toate țările în curs de dezvoltare, acestea au incidență deosebit de ridicată în anumite regiuni. Regiunile „fierbinți" sunt Africa subsahariană, țările din regiunea Pacificului, Australasia și subcontinentul indian (**Fig. 26-1**).

EPIDEMIOLOGIE

RAA este în principal o boală a copiilor cu vârsta între 5 și 14 ani. Episoadele inițiale sunt mai puțin frecvente la adolescenți și adulți tineri și sunt rare la persoane > 30 ani. Prin contrast, episoadele recurente de RAA rămân relativ frecvente la adolescenți și adulți tineri. Acest tipar contrastează cu prevalența RAA, care atinge maximul între 25 și 40 ani. În cazul RAA nu există o asociere clară cu genul, însă CR afectează mai frecvent femeile, uneori de până la două ori mai frecvent decât pe bărbați.

PATOGENEZĂ

Factori legați de agentul patogen

Pe baza dovezilor disponibile la momentul actual, RAA este cauzat exclusiv de o infecție a tractului respirator superior cu streptococi de grup A. Se consideră că orice tulpină de streptococ de grup A are potențialul de a cauza RAA. Este în curs de investigare rolul potențial al infecțiilor cutanate și al streptococilor din grupurile C și G. S-a postulat că o serie de infecții streptococice preliminare este necesară pentru a modula sistemul imunitar înainte de infecția finală care produce boala în mod direct.

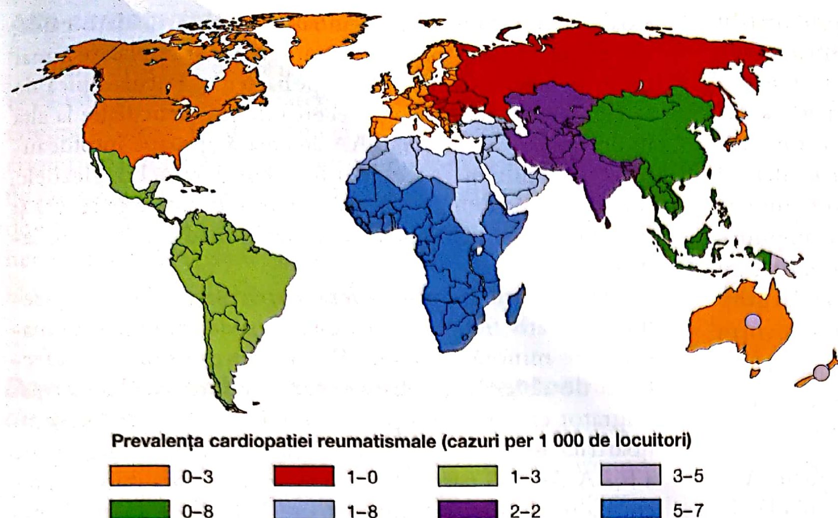


FIGURA 26-1
Prevalența cardiopatiei reumatice la copii cu vârsta între 5 și 14 ani. Cercurile din Australia și Noua Zeelandă reprezintă populații indigene, precum și pe locuitorii insulelor din Pacific ale Noii Zeelande. *(Reprodus cu permisiunea lui J. R. Carapetis et al.: Lancet Infect Dis.)*

Factori legați de organismul gazdă

Aproximativ 3-6% dintre indivizii oricărei populații sunt susceptibili la RAA, iar această proporție nu variază foarte mult de la o populație la alta. Aglomerarea familială a cazurilor și concordanțele observate la gemeni monozigoți (în special în ceea ce privește coreea) confirmă faptul că susceptibilitatea la CR este o caracteristică ereditară. Se pare că alelele HLA clasa II sunt puternic asociate cu susceptibilitatea. Au fost descrise asocieri și cu nivelurile înalte de lectine care leagă manoză, precum și cu polimorfisme ale genei care codifică factorul de creștere transformant β_1 și ale genelor imunoglobulinelor. Expresia crescută a unui anumit aloantigen exprimat pe limfocitele B, numit D8-17, a fost observată la pacienți cu istoric de CR în multe populații, în asociere cu un nivel intermediar de expresie la rude de gradul întâi – fapt care sugerează că aceasta ar putea fi un marker de susceptibilitate ereditară.

Răspunsul imun

Când un organism gazdă susceptibil întâlnește un streptococ de grup A, se declanșează o reacție autoimună care produce leziuni ale țesuturilor umane din cauza reactivității încrucișate dintre epitopii microorganismului și cei ai gazdei (**Fig. 26-2**).

Epitopii prezenți în peretele celular, membrana celulară și regiunile repetitive A, B și C ale proteinei M streptococice sunt similari din punct de vedere imunologic cu porțiuni din anumite proteine umane (miozină, tropomiozină, cheratină, actină, laminină, vimentină și N-acetilglucozamină). Acest mimetism molecular reprezintă baza pentru răspunsul autoimun care conduce la RAA. A fost emisă o ipoteză care susține că moleculele umane – în special epitopi din miozina cardiacă – produc sensibilizare a limfocitelor T. Ulterior, aceste limfocite T sunt stimulate în urma expunerii la streptococi de grup A ce exprimă epitopi similari.

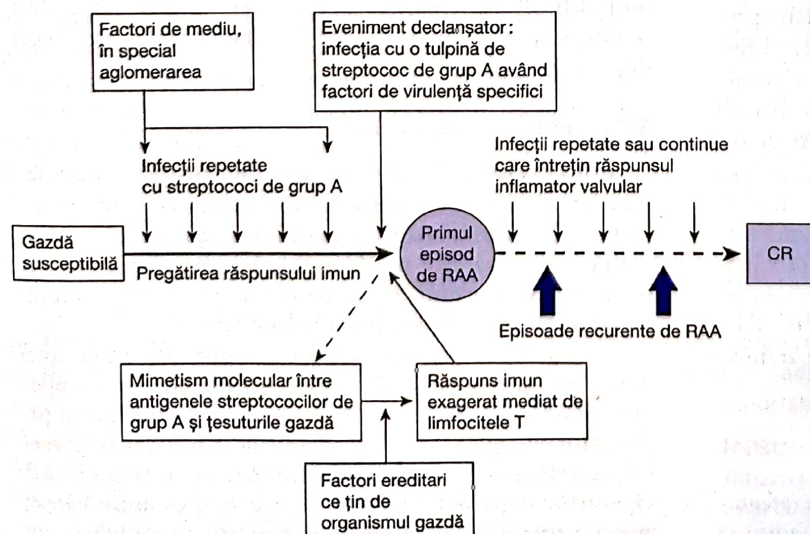


FIGURA 26-2
Calea patogenezei pentru reumatismul articular acut și cardiopatia reumatică. *(Reprodus cu permisiunea Lancet 366:155, 2005.)*

Însă reactivitatea încrucișată a miozinei cu proteina M nu explică leziunile valvulare caracteristice pentru cardita reumatică, dat fiind faptul că miozina nu este prezentă în țesutul valvular. Legătura poate fi reprezentată de laminină, o altă proteină α-helicoidală similară cu miozina și proteina M, care este prezentă în endoteliul cardiac și este recunoscută de limfocitele T cu activitate anti-miozină și anti-proteină M. În plus, anticorpii orientați împotriva țesutului valvular cardiac interacționează încrucișat cu *N*-acetilglucozamina din structura streptococilor de grup A, existând și unele dovezi conform cărora acești anticorpi sunt responsabili pentru leziunile valvulare.

TABLOU CLINIC

Între infecția precipitantă cu streptococi de grup A și apariția semnelor clinice de RAA există o perioadă de latență de ~3 săptămâni (1-5 săptămâni). Fac excepție coreea și cardita indolentă, care apar uneori după perioade de latență de până la 6 săptămâni. Deși mulți pacienți raportează în antecedente un episod de faringită, infecția cu streptococi de grup A este de obicei subclinică; în aceste cazuri poate fi confirmată numai prin măsurarea titrului de anticorpi anti-streptococici. Cea mai frecventă formă de prezentare a RAA este cu poliartrită și febră. Poliartrita este prezentă în 60-75% dintre cazuri și cardita în 50-60% dintre cazuri. Prevalența coreei la pacienți cu RAA variază substanțial de la o populație la alta, între < 2 și 30%. Eritemul marginal și nodulii subcutanați sunt în prezent simptome rare, prezente în < 5% din cazuri.

Afectarea cardiacă

Până la 60% dintre pacienții cu RAA progresează către cardită reumatică. Boala poate afecta endocardul, pericardul sau miocardul. Leziunile valvulare sunt elementul clinic reprezentativ pentru cardita reumatismală. Valva mitrală este afectată aproape întotdeauna, uneori împreună cu valva aortică; afectarea izolată a valvei aortice este rară. Leziunile valvulare precoce conduc la insuficiență valvulară. În anii următori, de obicei din cauza unor episoade recurente, apar îngroșarea, fibrozarea și calcificarea foițelor valvulare, precum și stenoză valvulară. Pericardita produce de obicei frecătură pericardică sau determină apariția unui mic revărsat pericardic decelabil ecocardiografic, iar uneori cauzează durere toracică pleuritică cu localizare centrală. Afectarea miocardică nu este aproape niciodată responsabilă pentru insuficiența cardiacă. Prin urmare, manifestarea caracteristică a carditei la indivizi fără boală cardiacă preexistentă este insuficiența mitrală, uneori însoțită de insuficiență aortică. Inflamația miocardului poate afecta căile de conducere electrică, producând prelungirea intervalului PR (bloc AV de gradul întâi sau rareori de grad mai înalt) și atenuarea primului zgomot cardiac.

Afectarea articulară

Pentru a fi considerată o manifestare majoră, afectarea articulară în RAA trebuie să fie de tip artritic, adică să existe semne obiective de inflamație, cu articulații calde, tumefiate, eritematoase și/sau dureroase și implicare a mai mult de o singură articulație (poliartrită). Forma tipică de artrită este migratoare, cu trecerea de la o articulație la alta în decurs de câteva ore. RAA afectează aproape întotdeauna articulațiile mari (cel mai frecvent genunchii, gleznele, șoldurile și coatele) și este asimetric. Durerea este severă și de obicei invalidantă până la inițierea medicației antiinflamatoare.

Afectarea mai puțin severă a articulațiilor este de asemenea relativ frecventă, însă este considerată numai ca manifestare minoră. Artralgia fără inflamație obiectivă afectează de obicei articulațiile mari conform aceluiași tipar migrator ca și în cazul poliartritei. În unele populații, monoartrita aseptică poate fi una dintre formele de prezentare a RAA. Această particularitate se poate datora inițierii precoce a medicației antiinflamatoare, înainte de apariția tiparului migrator tipic.

Manifestările articulare ale RAA răspund foarte bine la salicilați și la alte medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS). Într-adevăr, afectarea articulară care persistă mai mult de 1-2 zile după inițierea administrării de salicilați este puțin probabil a fi cauzată de RAA. În mod invers, dacă tratamentul cu salicilați este început devreme în cursul evoluției bolii, înainte de apariția febrei și a poliartritei migratorii, stabilirea diagnosticului de RAA poate fi dificilă. Din acest motiv, până la confirmarea diagnosticului, administrarea de salicilați și alte AINS ar trebui oprită, durerea ar trebui controlată cu acetaminofen sau codeină.

Coreea

Coreea Sydenham apare de obicei în absența altor manifestări, urmează unei perioade de latență prelungită după o infecție cu streptococi de grup A și se întâlnește în principal la femei. Mișcările coreiforme afectează în special capul (mișcări caracteristice ale limbii) și membrele superioare. Acestea pot fi generalizate sau limitate la o parte a corpului (hemicoree). Severitatea coreei este variabilă. În formele ușoare este evidentă numai în urma unei examinări atente, iar în formele cele mai severe indivizii afectați nu pot realiza activități cotidiene și există chiar riscul de a se răni singuri. Coreea dispare în final complet, de obicei după 6 săptămâni.

Manifestările cutanate

Erupția clasică din RAA este *eritemul marginat*, care debutează sub forma unor macule roz a căror culoare se normalizează central, lăsând o margine serpiginoasă care se extinde. Erupția este trecătoare, apărând și dispărând sub ochii examinatorului. Apare de obicei pe trunchi, uneori pe membre, dar aproape niciodată pe față.

Nodulii subcutanați apar sub forma unor formațiuni mici (0,5-2 cm) și mobile localizate sub tegumentul care acoperă proeminențe osoase, în special la nivelul mâinilor, al picioarelor, coatelor, regiunii occipitale și ocazional al vertebrelor. Reprezintă o manifestare tardivă (apărând la 2-3 săptămâni după debutul bolii), persistă doar între câteva zile și 3 săptămâni și de obicei se asociază cu cardită.



Alte caracteristici

Febra apare în majoritatea cazurilor de RAA, cu toate că este prezentă doar rareori când singura altă manifestare este coreea. Deşi de obicei febra este înaltă (≥ 39°C), creşteri mai mici ale temperaturii nu sunt rare. Reactanţii de fază acută sunt crescuţi în majoritatea cazurilor. Nivelul de proteină C reactivă (PCR) şi viteza de sedimentare a hematiilor (VSH) sunt adeseori mult crescute. Ocazional se constată leucocitoză.

Dovezi ale infecţiei anterioare cu streptococi de grup A

Cu excepţia coreei şi a carditei uşoare, ambele devenind manifeste după multe luni, dovezile despre o infecţie anterioară cu streptococi de grup A sunt esenţiale pentru stabilirea diagnosticului de RAA. Deoarece în majoritatea cazurilor culturile efectuate după tamponament faringian şi testul rapid pentru antigen sunt negative, este nevoie de confirmare serologică. Testele serologice folosite cel mai frecvent sunt măsurarea titrului de anticorpi anti-streptolizină O (ASO) şi anti-DN-ază (ADB). Când este posibil, intervale de referinţă specifice în funcţie de vârstă ar trebui determinate la indivizi sănătoşi din populaţia locală, fără infecţii recente produse de streptococi de grup A.

Alte sindroame post-streptococice care pot fi confundate cu reumatismul

Artrita reactivă post-streptococică (PSRA; *post-streptococcal reactive arthritis*) se diferenţiază de RAA pe baza următoarelor criterii: (1) afectare a articulaţiilor mici, de obicei simetrică, (2) perioadă de latenţă scurtă după infecţia streptococică (de obicei < 1 săptămână), (3) ocazional este cauzată de streptococi β-hemolitici care nu sunt de grup A, (4) răspuns slab la salicilaţi şi (5) absenţa altor manifestări de RAA (în special cardită).

PANDAS (*Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal infection*) este un termen care asociază o serie de ticuri şi simptome obsesiv-compulsive cu infecţii produse de streptococi de grup A. Spre deosebire de pacienţii cu coree Sydenham, persoanele cu PANDAS nu au risc de cardită. Diagnosticul de PANDAS şi PSRA ar trebui rareori pus în populaţiile cu incidenţă înaltă a RAA.

Confirmarea diagnosticului

Deoarece nu există niciun test definitiv, diagnosticul de RAA este bazat pe o combinaţie de manifestări clinice tipice şi dovezi ale unei infecţii precipitante cu streptococi de grup A, alături de excluderea altor diagnostice. Această incertitudine l-a determinat pe doctorul T. Duckett Jones în anul 1944 să dezvolte un set de criterii (cunoscute ulterior sub denumirea de criterii Jones) care să ajute la stabilirea diagnosticului. Un grup de experţi întrunit de Organizaţia Mondială a Sănătăţii (OMS) a clarificat folosirea criteriilor Jones în cazul recurenţelor de RAA (Tabelul 26-1). Aceste criterii includ dovedirea unei infecţii anterioare cu streptococi de grup A şi o combinaţie de manifestări majore şi minore.

℞ Tratament: REUMATISMUL ARTICULAR ACUT

Pacienţii care ar putea avea RAA ar trebui monitorizaţi atent pentru a confirma diagnosticul, a trata insuficienţa cardiacă şi celelalte simptome şi a lua măsuri preventive precum profilaxia secundară, includerea în registrul de RAA şi iniţierea educaţiei sanitare. Ecocardiografia se recomandă în toate cazurile pentru că ajută la stabilirea diagnosticului şi permite a se determina severitatea iniţială a carditei (dacă există). Alte investigaţii care ar trebui efectuate sunt prezentate în **Tabelul 26-2**.

Nu există niciun tratament pentru RAA care să modifice riscul de apariţie şi severitatea cardiopatiei reumatice. Cu excepţia tratamentului pentru insuficienţa cardiacă, care poate fi salvator în cazurile de cardită severă, tratamentul RAA este simptomatic.

ANTIBIOTICE Toţi pacienţii cu RAA ar trebui să primească suficient tratament antibiotic pentru a trata infecţia precipitantă produsă de streptococi de grup A. Penicilina este medicamentul de elecţie şi poate fi administrată oral (ca penicilină, 500 mg p.o. x 2/zi timp de 10 zile) sau ca doză unică de 1,2 milioane de unităţi i.m. (ca benzatin penicilină G). La pacienţii cu alergie la penicilină se poate folosi eritromicină (250 mg bid). Deoarece profilaxia secundară pe termen lung va fi necesară (iar penicilina este medicamentul de elecţie în acest caz), alergiile la penicilină raportate de pacienţi ar trebui confirmate (preferabil prin consultaţie la un medic alergolog).

SALICILAŢI ŞI AINS Aceste medicamente se folosesc după confirmarea diagnosticului pentru tratamentul artritei, al artralgiei şi al febrei. Nu au utilitate în tratamentul carditei sau al coreei. Aspirina este medicamentul de elecţie. În primele zile până la 2 săptămâni este adeseori nevoie de doze de 80-100 mg/kg/zi la copii (şi 4-8 g/zi la adulţi), împărţite în 4-5 prize. Dacă apare toxicitate la salicilaţi (greaţă, vărsături, tinitus) pot fi folosite doze mai mici. Când simptomele acute se atenuează semnificativ, doza poate fi redusă la 60-70 mg/kg/zi pentru încă 2-4 săptămâni. În următoarele 3 săptămâni după oprirea tratamentului reapar uneori febra, manifestările articulare şi mărirea reactanţilor de fază acută. Aceste simptome nu indică recurenţa bolii şi pot fi tratate cu salicilaţi administraţi câteva zile. Deşi un tratament mai puţin studiat, administrarea de naproxen 10-20 mg/kg/zi a fost raportată a produce un răspuns simptomatic bun.

INSUFICIENŢA CARDIACĂ CONGESTIVĂ

Glucocorticoizi Folosirea glucocorticoizilor la pacienţii cu RAA rămâne controversată. Două meta-analize nu au

TABELUL 26-1

CRITERIILE STABILITE ÎN 2002-2003 DE ORGANIZAȚIA MONDIALĂ A SĂNĂTĂȚII PENTRU DIAGNOSTICAREA REUMATISMULUI ARTICULAR ACUT ȘI A CARDIOPATIEI REUMATICE (PE BAZA CRITERIILOR JONES REVIZUITE ÎN 1992)

CATEGORII DIAGNOSTICE	CRITERII
Episod primar de reumatism articular acut[a]	Două manifestări majore sau o manifestare majoră și două manifestări minore, plus dovezi de infecție anterioară cu streptococi de grup A
Episod recurent de reumatism la un pacient fără cardiopatie reumatică cunoscută	Două manifestări majore sau o manifestare majoră și două manifestări minore, plus dovezi de infecție anterioară cu streptococi de grup A
Episod recurent de reumatism la un pacient cunoscut cu cardiopatie reumatică[b]	Două manifestări minore plus dovezi de infecție anterioară cu streptococi de grup A[c]
Coree reumatică	Alte manifestări majore sau dovezi de infecție
Cardită reumatică cu debut insidios[b]	Dovedirea unei infecții streptococice nu este necesară
Leziuni valvulare cronice de cardiopatie reumatică (pacienți care se prezintă prima dată cu stenoză mitrală pură sau boală valvulară mitrală mixtă și/sau boală valvulară aortică)[d]	Nu sunt necesare alte criterii pentru a stabili diagnosticul de cardiopatie reumatică
Manifestări majore	Cardită Poliartrită Coree Eritem marginal Noduli subcutanați
Manifestări minore	Clinice: febră, poliartralgie De laborator: creșterea vitezei de sedimentare a hematiilor sau a numărului de leucocite Electrocardiografice: prelungirea intervalului PR
Dovezi de infecție streptococică produsă în ultimele 45 de zile	Titru crescut de anticorpi anti-streptolizină O sau alți anticorpi streptococici, sau Cultură pozitivă din exsudat faringiană, sau Pozitivarea testului pentru antigenul rapid al streptococilor de grup A, sau Episod recent de scarlatină[e]

[a] Pacienții pot avea poliartrită (sau doar poliartralgie ori monoartrită) și numeroase (3 sau mai multe) manifestări minore, plus dovezi de infecție recentă cu streptococi de grup A. Unele dintre aceste cazuri se pot dovedi ulterior a fi reumatism articular acut. Este prudent să se considere că acești pacienți au „probabil reumatism" (după excluderea altor diagnostice) și să se recomande profilaxie secundară în mod regulat. Astfel de pacienți necesită monitorizare atentă și examinări regulate ale cordului. Această abordare prudentă se pretează în special la pacienții aflați la o vârstă vulnerabilă în populații cu incidență înaltă a bolii.
[b] Diagnosticul de endocardită infecțioasă ar trebui exclus.
[c] Este posibil ca unii pacienți cu episoade recurente să nu îndeplinească aceste criterii.
[d] Diagnosticul de boală cardiacă congenitală ar trebui exclus.
[e] Criteriile Jones revizuite în 1992 nu includ creșterea leucocitelor ca manifestare minoră de laborator (însă includ mărirea nivelului de proteină C reactivă) și nu includ prezența unui episod recent de scarlatină ca dovadă a unei infecții streptococice recente.
Sursă: reprodus cu permisiunea WHO Expert Consultation on Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease (2001: Geneva, Switzerland): *Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease: Report of a WHO Expert Consultation* (WHO Tech Rep Ser, 923). Geneva, World Health Organization, 2004.

putut evidenția beneficii aduse de glucocorticoizi, comparativ cu placebo sau salicilați, în ceea ce privește ameliorarea prognosticului pe termen scurt și pe termen lung al carditei. Însă toate studiile incluse în aceste meta-analize s-au derulat în urmă cu peste 40 de ani și nu au evaluat medicamente folosite de rutină în prezent. Mulți clinicieni tratează cazurile de cardită severă (care produc insuficiență cardiacă) cu glucocorticoizi, considerând că astfel reduc inflamația acută și ajută la corectarea mai rapidă a insuficienței cardiace. Însă beneficiile potențiale ale acestui tratament ar trebui evaluate în raport cu efectele adverse posibile, cum ar fi sângerare gastrointestinală și retenție lichidiană. Se recomandă prednison sau prednisolon la doze de 1-2 mg/kg/zi (maxim 80 mg). În formele foarte severe de cardită se poate administra intravenos metilprednisolon. Glucocorticoizii sunt necesari în general numai o perioadă scurtă, între câteva zile și 3 săptămâni.

TRATAMENTUL INSUFICIENȚEI CARDIACE
Vezi Cap. 17.

REPAUSUL LA PAT Recomandarea tradițională de repaus prelungit la pat, care în trecut reprezenta elementul central al tratamentului, nu se mai practică în prezent pe scară largă. În schimb, repausul la pat ar trebui recomandat în funcție de necesități, când există artrită și artralgii, precum și pentru pacienții cu insuficiență cardiacă. Când simp-

TABELUL 26-2

INVESTIGAȚII RECOMANDATE ÎN CAZURILE CARE AR PUTEA FI REUMATISM ARTICULAR ACUT
Recomandări pentru toate cazurile
Leucocite
Viteza de sedimentare a hematiilor
Proteină C reactivă
Hemoculturi (la pacienții febrili)
Electrocardiogramă (se repetă după 2 săptămâni și după 2 luni dacă există prelungire a intervalului PR sau alte tulburări de ritm)
Radiografie toracică dacă există semne clinice sau ecocardiografice de cardită
Ecocardiogramă (a se lua în considerare repetarea acesteia după o lună, dacă rezultatul inițial este negativ)
Exsudat faringian (preferabil înainte de a se administra antibiotice) – cultură pentru streptococi de grup A
Teste serologice: atât anticorpi anti-streptolizină O, cât și anticorpi anti-DN-ază B, dacă este posibil (dacă prima testare nu confirmă diagnosticul, aceasta trebuie repetată după 10-14 zile)
Investigații pentru diagnostice alternative, în funcție de manifestările clinice
Repetarea hemoculturilor dacă se suspectează endocardită
Puncție articulară cu evaluare microscopică și culturi din lichidul prelevat, dacă se suspectează artrită septică
Determinarea nivelului de cupru, ceruloplasmină, anticorpi anti-nucleari; screening pentru medicamente la pacienți cu mișcări coreiforme
Serologie și markeri autoimuni pentru artrită produsă de arbovirusuri, autoimună sau reactivă

Sursă: reprodus cu permisiunea National Heart Foundation of Australia.

tomele sunt bine controlate, pacienții pot începe să se mobilizeze progresiv, în funcție de toleranță.

COREEA Medicamentele pentru controlul mișcărilor anormale nu modifică durata sau prognosticul coreei. Cazurile ușoare pot fi tratate de obicei prin asigurarea unui mediu liniștit. La pacienți cu coree severă, administrarea de carbamazepină sau valproat de sodiu este preferabilă față de haloperidol. Răspunsul nu apare uneori decât după 1-2 săptămâni, iar efectul terapeutic poate fi numai reducerea (și un dispariția) mișcărilor anormale. Tratamentul ar trebui continuat încă 1-2 săptămâni după dispariția simptomelor.

IMUNOGLOBULINE INTRAVENOS (IVIg) Studii mici au sugerat că administrarea de IVIg poate conduce la dispariția mai rapidă a coreei, însă nu au dovedit beneficii în ceea ce privește prognosticul pe termen scurt și pe termen lung al carditei la pacienții cu RAA fără coree. În absența unor informații mai bune, administrarea de IVIg nu este recomandată decât în cazurile de coree severă, refractară la alte tratamente.

PROGNOSTIC

În absența tratamentului, manifestările de RAA persistă în medie 12 săptămâni. Cu tratament, pacienții sunt externați de obicei după 1-2 săptămâni. Markerii de inflamație ar trebui monitorizați la intervale de 1-2 săptămâni până când se normalizează (de obicei după 4-6 săptămâni) și după o lună ar trebui făcută o ecocardiografie pentru a determina dacă există sau nu progresie a carditei. Cazurile cu forme mai severe de cardită necesită monitorizare clinică și ecocardiografică atentă pe termen lung.

Odată vindecat episodul acut, prioritatea devine monitorizarea pe termen lung și aderența la un regim de profilaxie secundară. Pacienții ar trebui înrolați în registrul local de RAA (dacă există) și înainte de externarea pacientului ar trebui luată legătura cu medicul de familie pentru a asigura existența unui plan de monitorizare și de administrare a profilaxiei secundare. Pacienții și familiile acestora ar trebui informați despre boală, punând accentul pe importanța respectării regimului de profilaxie secundară. Dacă este prezentă cardita, ar trebui informați și despre necesitatea tratamentului antibiotic profilactic împotriva endocarditei, efectuat după intervenții stomatologice sau chirurgicale.

PROFILAXIE

Profilaxia primară

În mod ideal, profilaxia primară implică eliminarea factorilor de risc majori pentru infecțiile streptococice, în special aglomerarea locuințelor și igiena inadecvată. Aceste obiective sunt dificil de atins în majoritatea regiunilor în care RAA este frecvent.

Prin urmare, elementul de bază pentru profilaxia primară a RAA rămâne administrarea la momentul potrivit (și cu durata corectă) a tratamentului cu antibiotice pentru faringita cauzată de streptococi de grup A. Dacă se inițiază în primele 9 zile de la debutul faringitei, tratamentul timp de 10 zile cu penicilină V (500 mg p.o. x 2/zi la adulți) sau o doză unică i.m. de 1,2 milioane de unități de benzatin penicilină G previne aproape toate cazurile de RAA care altfel s-ar fi produs. Această strategie importantă este bazată pe prezentarea pacienților la medic când au faringită, disponibilitatea personalului medical și de laborator (microbiologie) cu instruire adecvată, disponibilitatea materialelor și a infrastructurii pentru realizarea de exsudate faringiene și culturi bacteriene, precum și o rezervă suficientă de penicilină. Din păcate, multe dintre aceste elemente nu sunt disponibile în țările în curs de dezvoltare. În plus, majoritatea cazurilor de RAA nu apar după episoade de faringită suficient de severe pentru ca pacienții să se prezinte la medic.

Profilaxia secundară

Elementul de bază pentru controlul RAA și al cardiopatiei reumatismale este profilaxia secundară. Deoarece pacienții cu RAA au risc mult mai mare decât populația generală de a face un alt episod de RAA după o infecție cu streptococi de grup A, aceștia ar trebui să primească

tratament pe termen lung cu penicilină pentru a preveni recurențele. Cel mai bun antibiotic pentru profilaxia secundară este benzatin penicilina G (1,2 milioane de unități sau 600 000 de unități la indivizi < 30 kg) administrată o dată la 4 săptămâni sau mai frecvent (de exemplu, o dată la 3 săptămâni sau chiar o dată la 2 săptămâni) la persoane considerate a fi la risc înalt. Ca alternativă se poate administra oral penicilină V (250 mg) de două ori pe zi, dar este mai puțin eficace decât benzatin penicilina G. Pacienții alergici la penicilină pot primi eritromicină (250 mg) de două ori pe zi.

Durata profilaxiei secundare este determinată de mulți factori, în special durata de la ultimul episod de RAA (recurențele sunt tot mai puțin probabile odată cu trecerea timpului), vârsta (recurențele sunt mai puțin probabile odată cu avansarea în vârstă) și severitatea cardiopatiei reumatismale (dacă aceasta este severă, poate fi prudent să se evite chiar și un risc foarte mic de recurență, din cauza consecințelor potențial severe) (Tabelul 26-3). Profilaxia secundară se efectuează cel mai bine ca o componentă a unui program de control coordonat al cardiopatiei reumatice, bazat pe un registru de pacienți. Folosirea registrelor mărește capacitatea de monitorizare a pacienților, permite identificarea celor care nu respectă programul de profilaxie și facilitează implementarea de strategii pentru îmbunătățirea aderenței.

TABELUL 26-3

DURATA SUGERATĂ A PROFILAXIEI SECUNDARE[a]

CATEGORIE DE PACIENT	DURATA PROFILAXIEI
Pacient fără cardită dovedită	Timp de 5 ani după ultimul episod sau după vârsta de 18 ani (varianta mai lungă dintre cele două)
Pacient cu cardită (insuficiență mitrală ușoară sau cardită vindecată)	Timp de 10 ani după ultimul episod sau după vârsta de 25 ani (varianta mai lungă dintre cele două)
Afectare valvulară mai severă	Pe toată durata vieții
Intervenție chirurgicală valvulară	Pe toată durata vieții

[a] Acestea sunt doar recomandări și, când este cazul, trebuie modificate în funcție de circumstanțele individuale.

Sursă: reprodus cu permisiunea WHO Expert Consultation on Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease (2001: Geneva, Switzerland): *Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease: Report of a WHO Expert Consultation* (WHO Tech Rep Ser, 923). Geneva, World Health Organization, 2004.

BIBLIOGRAFIE

CARAPETIS J. R. et al.: Acute rheumatic fever. *Lancet* 366:155, 2005.

——— et al.: The global burden of group A streptococcal diseases. *Lancet Infect Dis* 5:685, 2005.

CILLIERS A. M.: Rheumatic fever and its management. *BMJ* 333:1153, 2006.

GERBER M. A. et al.: Prevention of rheumatic fever and diagnosis and treatment of acute Streptococcal pharyngitis: A scientific statement from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, the Interdisciplinary Council on Functional Genomics and Translational Biology, and the Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research: endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation* 119:541, 2009.

GUILHERME L. et al.: Molecular mimicry in the autoimmune pathogenesis of rheumatic heart disease. Autoimmunity 39:31, 2006.

NATIONAL HEART FOUNDATION OF AUSTRALIA: *Diagnosis and Management of Acute Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease in Australia: Complete Evidence-Based Review and Guideline.* Melbourne, National Heart Foundation of Australia, 2006.

SPECIAL WRITING GROUP OF THE COMMITTEE ON RHEUMATIC FEVER, ENDOCARDITIS AND KAWASAKI DISEASE OF THE AMERICAN HEART ASSOCIATION: Guidelines for the diagnosis of acute rheumatic fever: Jones criteria, 1992 update. *JAMA* 268:2069, 1992.

STEER A. et al.: Prevention and treatment of rheumatic heart disease in the developing world. *Nat Rev Cardiol* 6:689, 2009.

——— et al.: Group A streptococcal vaccines: facts versus fantasy. *Curr Opin Infect Dis* 22:544, 2009.

CAPITOLUL 27

BOALA CHAGAS

Louis V. Kirchhoff

Genul *Trypanosoma* conține multe specii de protozoare. *Trypanosoma cruzi* – agentul care cauzează boala Chagas în America – și cele două subspecii de tripanozome care cauzează tripanozomiază umană în Africa (*Trypanosoma brucei gambiense* și *T. brucei rhodesiense*) sunt singurii membri ai genului care infestează omul.

BOALA CHAGAS

DEFINIȚIE

Boala Chagas – sau tripanozomiaza americană – este o zoonoză cauzată de parazitul protozoar *T. cruzi*. Forma acută a bolii Chagas este de obicei o afecțiune ușor febrilă cauzată de infecția inițială cu microorganismul respectiv. După vindecarea spontană a formei acute, majoritatea persoanelor infestate rămân pentru toată durata vieții în faza nedeterminată a bolii Chagas cronice, caracterizată prin parazitemie minimă, anticorpi ușor detectabili împotriva *T. cruzi* și absența simptomelor. La o mică parte dintre pacienții cu infestație cronică apar leziuni cardiace și gastrointestinale care pot produce morbiditate severă sau chiar deces.

CICLU DE VIAȚĂ ȘI TRANSMITERE

T. cruzi se transmite între gazdele mamifere prin intermediul insectelor hematogene triatomine, numite și *insecte reduviide*. Insectele se infectează prin consumul de sânge de la animale sau oameni care au paraziți circulanți. Organismele ingerate se multiplică în intestinul triatominelor, iar formele infectante sunt eliminate odată cu materiile fecale la momentul următoarei mese (prize de sânge). Transmiterea la alte gazde vertebrate se produce când leziunile de la nivelul tegumentului, al mucoaselor sau al conjunctivelor se contaminează cu materiile fecale care conțin formele infectante ale paraziților. *T. cruzi* se poate transmite și prin transfuzie de sânge donat de persoane infestate, prin transplant de organ, pe cale materno-fetală și în urma unor accidente de laborator.

PATOLOGIE

La locul de intrare a parazitului apare o leziune inflamatorie indurată numită chagom. Modificările histologice locale includ prezența paraziților în leucocite și în celulele din țesuturile subcutanate, precum și apariția edemului interstițial, a infiltrării limfocitare și a hiperplaziei reactive a limfoganglionilor adiacenți. După diseminarea organismelor prin sistemul limfatic și sangvin, mușchii (inclusiv miocardul) sunt puternic invadați de paraziți (Fig. 27-1). Pseudochisturile caracteristice identificate în țesuturile infectate reprezintă agregate intracelulare de paraziți în curs de multiplicare.

La persoanele cu infestație cronică produsă de *T. cruzi* și care dezvoltă manifestări clinice asociate, cordul este organul afectat cel mai frecvent. Modificările includ subțierea pereților ventriculari, dilatație biventriculară, anevrisme apicale și trombi murali. Adeseori se constată infiltrare

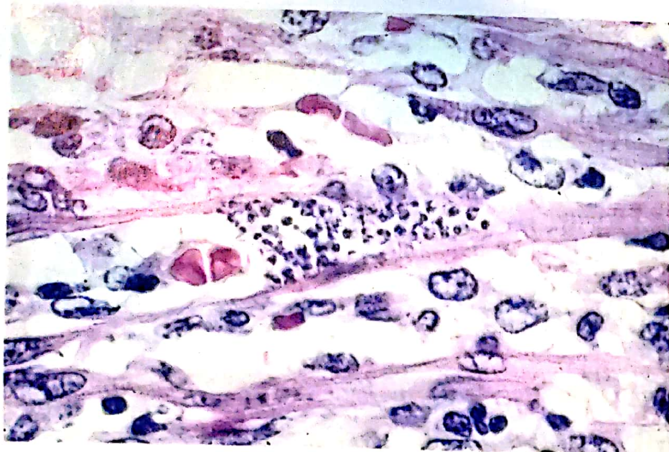


FIGURE 27-1
Trypanosoma cruzi în miocardul unui copil care a decedat din cauza miocarditei Chagas acute. Un miocit infestat care conține câteva zeci de amastigoți *T. cruzi* este prezentat în centrul câmpului (hematoxilină-eozină, x900).

limfocitară extinsă, fibroză interstițială difuză și atrofie a celulelor miocardice, dar paraziții sunt dificil de identificat în țesutul miocardic. Sistemul de conducere este afectat frecvent la nivelul ramurii drepte și al ramurii stângi anterioare ale fasciculului His. În forma cronică a bolii Chagas a tractului gastrointestinal (megaboala), esofagul și colonul prezintă grade variabile de dilatare. Examinarea microscopică evidențiază leziuni inflamatorii focale cu infiltrare limfocitară, precum și reducerea numărului de neuroni în plexul mienteric. Tot mai multe dovezi experimentale implică persistența paraziților și inflamația cronică asociată (și nu mecanisme autoimune) ca bază pentru patologie la pacienții cu forme cronice ale infestației produse de *T. cruzi*.

EPIDEMIOLOGIE



T. cruzi se găsește numai în continentele americane. Mamifere sălbatice și domestice purtătoare de *T. cruzi*, precum și triatomine infectate se găsesc în regiuni geografice distribuite din sudul Statelor Unite până în sudul Argentinei. Oamenii sunt implicați în ciclul de transmitere când vectorii infectați se localizează în materialele caselor primitive (din lemn, argilă și piatră) încă frecvente în America Latină. Infecția la om cu *T. cruzi* reprezintă o problemă de sănătate publică în ariile rurale din Mexic, America Centrală și de Sud. Cele mai multe infecții din regiunile rurale se produc la copii, dar incidența lor este necunoscută, deoarece majoritatea cazurilor rămân nediagnosticate. Din punct de vedere istoric, transmiterea *T. cruzi* asociată cu transfuziile a reprezentat o problemă de sănătate publică în multe țări endemice. Însă – cu câteva excepții notabile – transmiterea pe această rută a scăzut marcant datorită implementării unor programe eficace de screening al sângelui donat. A fost descrisă evoluția multor pacienți cu infecție cu HIV și infecție cronică cu *T. cruzi*, la care s-a înregistrat recrudescența acesteia din urmă. Acești pacienți se prezintă în general cu abcese cerebrale produse de *T. cruzi*, o manifestare a bolii care nu apare la persoanele imunocompetente. La momentul actual se estimează că 12 milioane de persoane sunt infestate cronic cu *T. cruzi* și că anual se înregistrează 25 000 de decese cauzate de această boală. Dintre persoanele infestate, 10-30% dezvoltă în cele din urmă leziuni cardiace simptomatice sau afectare a tractului gastrointestinal. Morbiditatea și mortalitatea care rezultă fac boala Chagas cea mai importantă boală parazitară din America Latină.

În ultimii ani, rata de transmitere a infestației cu *T. cruzi* a scăzut semnificativ în multe țări endemice datorită unor programe de succes care au urmărit controlul vectorilor, screeningul băncilor de sânge și educarea populațiilor la risc. Un program major inițiat în anul 1991 în națiunile din „conul sudic" al Americii de Sud (Uruguay, Paraguay, Bolivia, Brazilia, Chile, Argentina) a furnizat baza pentru o mare parte din acest progres. Uruguay și Chile au fost certificate ca țări fără transmitere a infestației în ultima parte a anilor 1990, iar Brazilia a fost declarată țară fără transmitere a bolii în 2006. Transmiterea a fost de asemenea redusă semnificativ în Argentina. Programe de control similare au fost inițiate și în țări din nordul Americii de Sud, precum și din America Centrală.

Forma acută a bolii Chagas este rară în Statele Unite. Au fost raportate cinci cazuri de transmitere autohtonă și cinci situații de transmitere prin transfuzii sangvine. În plus, *T. cruzi* a fost transmisă la cinci primitori de organe provenite de la trei donatori infestați cu *T. cruzi*. Doi dintre acești primitori au fost infestați în urma unui transplant cardiac. Forma acută a bolii Chagas nu a fost raportată la turiști care au revenit în Statele Unite din America Latină, cu toate că două astfel de cazuri au fost raportate în Europa. Prin contrast, prevalența infecțiilor cronice cu *T. cruzi* în Statele Unite a crescut considerabil în ultimii ani. Datele de la recensământul din 2000 indică faptul că > 12 milioane de imigranți din țări endemice pentru boala Chagas trăiesc în prezent în Statele Unite, iar aproximativ 8 milioane dintre aceștia sunt mexicani. Prevalența infestației cu *T. cruzi* în Mexic este 0,5-1,9% și majoritatea din cei 4 milioane de imigranți din națiuni endemice pentru boala Chagas – care nu sunt mexicani – provin din țări în care prevalența infestației cu *T. cruzi* este mai mare decât în Mexic. Numărul total de persoane infestate cu *T. cruzi* care trăiesc în Statele Unite poate fi estimat rezonabil la 80 000-120 000. Numărul de cazuri asociate cu transfuziile în această țară este probabil mai mare decât numărul raportat. Recent, a început screeningul rezervei de sânge din Statele Unite pentru a identifica produsele infestate cu *T. cruzi* (vezi Diagnostic, mai jos în acest capitol).

EVOLUȚIE CLINICĂ

Primele semne ale formei acute a bolii Chagas apar după cel puțin o săptămână de la invazia paraziților. Când organismele pătrund printr-o leziune cutanată, apare o

zonă indurată de eritem și edem (chagomul), însoțită de limfadenopatii locale. Când poarta de intrare este conjunctiva, apare *semnul Romaña* – manifestare clasică pentru boala Chagas acută, care constă din edem unilateral indolor al pleoapei și al țesuturilor perioculare (**Fig. 27-2**). Semnele locale inițiale sunt urmate de stare generală modificată, febră, anorexie și edem al feței și al extremităților inferioare. Poate apărea și o erupție cutanată morbiliformă. Uneori pacienții prezintă limfadenopatii generalizate și hepatosplenomegalie. Miocardita severă apare rareori; majoritatea deceselor în forma acută a bolii Chagas sunt cauzate de insuficiență cardiacă. Semnele neurologice nu sunt frecvente, însă ocazional poate apărea meningoencefalită. Simptomele acute dispar spontan la practic toți pacienții, care apoi intră în faza asimptomatică sau nedeterminată a infecției cronice cu *T. cruzi*.

Simptomele bolii Chagas cronice devin evidente după ani sau chiar decade de la infecția inițială. Cordul este afectat frecvent, iar simptomele sunt cauzate de tulburări de ritm, cardiomiopatie dilatativă și episoade tromboembolice. Blocul de ramură dreaptă este o anomalie electrocardiografică frecventă, însă frecvent apar și alte tipuri de bloc atrioventricular, extrasistole ventriculare și tahi- sau bradiaritmii. Cardiomiopatia produce frecvent insuficiență cardiacă dreaptă sau biventriculară. Poate apărea embolizare a unui tromb mural la nivel cerebral sau în alte regiuni. Pacienții cu megaesofag suferă de disfagie, odinofagie, durere toracică și regurgitare a conținutului alimentar. La pacienții cu disfuncție esofagiană severă poate apărea aspirație (în special în cursul somnului), iar episoadele repetate de



FIGURE 27-2
***Semnul Romaña* la un pacient argentinian cu infestație acută produsă de *T. cruzi*.** *(Reprodusă cu permisiunea dr. Humberto Lugones, Centro de Chagas, Santiago del Estero, Argentina.)*

pneumonită de aspirație sunt frecvente. Scăderea ponderală, cașexia și infecțiile pulmonare pot conduce la deces. Pacienții cu megacolon suferă de dureri abdominale și constipație cronică, iar în formele avansate de megacolon pot apărea obstrucție, volvulus, septicemie și deces.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul de boală Chagas acută necesită identificarea paraziților. Examinarea microscopică a sângelui proaspăt recoltat pe anticoagulant sau a stratului aerat superior reprezintă cea mai simplă modalitate de observare a microorganismelor mobile. Paraziții pot fi observați și pe frotiuri sangvine subțiri și groase, colorate Giemsa. În același scop pot fi folosite tuburi de microhematocrit care conțin colorantul acridină oranj. Când încercările repetate de vizualizare a organismelor eșuează, se pot efectua reacția în lanț a polimerazei (PCR) sau hemoculturi pe medii speciale. Când sunt folosite de persoane cu experiență, toate aceste metode dau rezultate pozitive într-un procentaj înalt din cazurile de boală Chagas acută. Hemocultura are dezavantajul de a dura câteva săptămâni până la obținerea unor rezultate pozitive. Testarea serologică nu are niciun rol în diagnosticarea formei acute a bolii Chagas.

Forma cronică a bolii Chagas se diagnostichează prin detectarea unor anticorpi specifici care se leagă la antigene ale *T. cruzi*. Identificarea paraziților nu are importanță esențială. În America Latină sunt disponibile aproximativ 20 de tipuri de teste, inclusiv câteva bazate pe antigene recombinate. Din păcate, aceste teste au grade variabile de sensibilitate și specificitate, iar reacțiile fals-pozitive reprezintă o problemă deosebită – mai ales în cazul probelor recoltate de la pacienți care au alte boli infecțioase și parazitare, sau afecțiuni autoimune. În plus, testarea de confirmare s-a dovedit a fi o problemă constantă. Din aceste motive, se recomandă în general ca specimenele să fie testate folosind cel puțin două metode, iar mostre cert pozitive și cert negative să fie incluse pentru comparație la fiecare testare. Testul de precipitare radioimună (Chagas'RIPA) este o metodă de confirmare foarte sensibilă și foarte specifică pentru detectarea anticorpilor împotriva *T. cruzi* [aprobat conform Clinical Laboratory Improvement Amendment (CLIA) și disponibil în laboratorul autorului]. În decembrie 2006, FDA a aprobat un test pentru screeningul donatorilor de sânge și organe pentru infestația cu *T. cruzi* (Ortho *T. cruzi* ELISA Test System, Ortho-Clinical Diagnostics, Raritan, NJ). La sfârșitul lunii ianuarie 2007, American Red Cross și Blood Systems, INC – agenții de colectare a sângelui care împreună asigură aproximativ 65% din rezerva sangvină a Statelor Unite – au inițiat screeningul pentru *T. cruzi* pentru toate donațiile pe care le procesează. Ca metodă de confirmare se folosește testul Chagas' RIPA. Datele generate în cursul primelor 2 luni de screening sugerează că, dacă 65% din rezerva de sânge continuă să fie testată, anual vor fi identificați aproximativ 1 500 de donatori Ortho-reactivi dintre care circa 350 vor fi pozitivi la testarea RIPA; aceste valori reflectă prevalența globală de aproximativ 1/30 000

 de donatori. Folosirea testelor bazate pe PCR pentru a detecta ADN de *T. cruzi* la pacienți cu infecție cronică a fost studiată extensiv. Sensibilitatea acestei abordări nu a fost dovedită a fi în mod consecvent mai mare decât cea a testării serologice, astfel încât nu există teste PCR disponibile comercial.

℞ Tratament: BOALA CHAGAS

Tratamentul pentru boala Chagas nu este foarte bun. Timp de mulți ani, numai două medicamente – nifurtimox și benznidazol – au fost disponibile în acest scop. Din păcate, ambele medicamente sunt ineficace și adeseori produc efecte secundare severe.

În forma acută a bolii Chagas, nifurtimoxul reduce marcant durata simptomelor și parazitemia și scade mortalitatea. Cu toate acestea, studii parazitologice limitate au arătat că numai circa 70% dintre infestațiile acute sunt vindecate din punct de vedere parazitologic în urma unui tratament complet. În ciuda limitărilor sale, tratamentul cu nifurtimox ar trebui inițiat cât mai precoce posibil la pacienți cu boală Chagas acută. Efectele adverse frecvente ale nifurtimoxului sunt durere abdominală, anorexie, greață, vărsături și scădere ponderală. Reacțiile neurologice la medicament includ agitație, dezorientare, insomnie, spasme musculare, parestezii, polinevrită și crize convulsive. Aceste manifestări dispar de obicei când doza se reduce sau la oprirea tratamentului. Doza zilnică recomandată este 8-10 mg/kg la adulți, 12,5-15 mg/kg la adolescenți și 15-20 mg/kg la copii de 1-10 ani. Medicamentul ar trebui administrat oral împărțit în patru doze, iar terapia ar trebui continuată 90-120 de zile. Nifurtimox este disponibil de la Drug Service of the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) din Atlanta (număr de telefon 770-639-3670).

Eficacitatea benznidazolului este similară cu cea a nifurtimoxului; la sugarii infestați tratați înainte de vârsta de 1 an a fost raportată o rată de vindecare de 90%. Efectele adverse includ neuropatie periferică, erupții cutanate și granulocitopenie. Doza orală recomandată este 5 mg/kg/zi timp de 60 zile. Benznidazolul este considerat în general medicamentul de elecție în America Latină.

Decizia de a trata cu nifurtimox sau benznidazol pacienții aflați în faza cronică sau nedeterminată simptomatică a bolii Chagas a fost dezbătută timp de mulți ani. Faptul că rata de vindecare parazitologică la persoane cu infestație cronică este < 10% este centrală pentru această controversă. Nu există dovezi convingătoare din studii clinice bine controlate care să arate că tratamentul cu oricare dintre aceste medicamente pentru adulții cu infestații vechi produse de *T. cruzi* este benefic. Consensul actual al autorităților din America Latină este ca toate persoanele infestate cu *T. cruzi* și vârstă < 18 ani să primească benznidazol sau nifurtimox.

Utilitatea tratamentului cu alopurinol, fluconazol și itraconazol pentru tratamentul formei acute a bolii Chagas a fost studiată la animale de laborator și într-o măsură mai mică la om. Niciunul dintre aceste medicamente nu a manifestat un nivel de activitate anti-*T. cruzi* care să justifice folosirea lui la pacienți. Mai mulți azoli antifungici de generație nouă s-au dovedit promițători în studiile la animale, însă nu au fost încă testați la om.

Pacienții care dezvoltă afectare cardiacă și/sau gastrointestinală în asociere cu infestația produsă de *T. cruzi* ar trebui trimiși la specialiștii potriviți pentru evaluare și tratament. Transplantul cardiac reprezintă o opțiune pentru pacienții cu cardiopatie chagasică terminală, iar până acum în Brazilia și Statele Unite s-au efectuat >100 astfel de transplante. Supraviețuirea celor care primesc transplant cardiac pentru cardiopatie Chagas este mai mare decât a celor care beneficiază de transplant pentru alte motive. Prognosticul mai bun poate fi determinat de faptul că leziunile sunt limitate la nivelul cordului pentru majoritatea pacienților cu forme cronice simptomatice ale bolii Chagas.

PROFILAXIE

Deoarece terapia farmacologică este nesatisfăcătoare și nu sunt disponibile vaccinuri, controlul transmiterii *T. cruzi* în țările endemice trebuie să depindă de reducerea numărului de vectori prin folosire de insecticide, ameliorarea condițiilor de locuire și educarea persoanelor la risc. După cum a fost menționat mai sus, aceste măsuri – cuplate cu screeningul serologic al donatorilor de sânge – au redus semnificativ transmiterea parazitului în multe țări endemice. Se recomandă ca turiștii să evite să doarmă în casele din regiunile rurale aflate în țările endemice. Un grad suplimentar de protecție poate fi asigurat prin folosirea plaselor pentru țânțari și a substanțelor care resping insectele.

Date fiind consecințele potențial severe ale infestației cronice cu *T. cruzi*, este prudent ca toți imigranții din regiuni endemice care trăiesc în Statele Unite să fie testați pentru depistarea infestației. Identificarea persoanelor purtătoare ale parazitului permite monitorizarea electrocardiografică a acestora, care este importantă, deoarece montarea unui stimulator cardiac aduce beneficii la pacienții care dezvoltă tulburări de ritm cu prognostic negativ. Posibilitatea transmiterii congenitale este o altă justificare pentru screening. Ghiduri pentru evaluarea și monitorizarea pe termen lung a persoanelor infestate cu *T. cruzi* sunt dezvoltate de către CDC.

Când lucrează cu *T. cruzi* și cu vectori infectați, personalul de laborator ar trebui să poarte mănuși și ochelari de protecție.

BIBLIOGRAFIE

CHANG C. D. et al.: Evaluation of a prototype *Trypanosoma cruzi* antibody assay with recombinant antigens on a fully automated chemiluminescence analyzer for blood donor screening. *Transfusion* 46:1737, 2006.

FIORELLI A. I. et al.: Later evolution after cardiac transplantation in Chagas' disease. Transplant Proc 37:2793, 2005.

KIRCHHOFF L. V. et al.: Transfusion-associated Chagas' disease (American trypanosomiasis) in Mexico: Implications for transfusion medicine in the United States. Transfusion 46:298, 2006.

LAMBERT N. et al.: Chagasic encephalitis as the initial manifestation of AIDS. *Ann Intern Med* 144:941, 2006.

MASCOLA L. et al.: Chagas disease after organ transplantation – Los Angeles, California, 2006. *MMWR* 55:798, 2006.

RASSI A. JR et al.: Development and validation of a risk score for predicting death in Chagas' heart disease. *N Engl J Med* 355:799, 2006.

SARTORI A. M. et al.: Exacerbation of HIV viral load simultaneous with asymptomatic reactivation of chronic Chagas' disease. *Am J Trop Med Hyg* 67:521, 2002.

SCHMUNIS G. A., CRUZ JR.: Safety of the blood supply in Latin America. *Clin Microbiol Rev* 18:12, 2005.



CAPITOLUL 28

ȘOCUL CARDIOGEN ȘI EDEMUL PULMONAR

Judith S. Hochman ■ David H. Ingbar

Șocul cardiogen și edemul pulmonar sunt afecțiuni potențial fatale, care ar trebui tratate ca urgențe medicale. Pentru ambele, etiologia cea mai frecventă este disfuncția severă a ventriculului stâng (VS), care conduce la congestie pulmonară și/sau hipoperfuzie sistemică (**Fig. 28-1**).

Despre fiziopatologia edemului pulmonar se discută în Capitolul 5.

ȘOCUL CARDIOGEN

Șocul cardiogen (ȘC) se caracterizează prin hipoperfuzie sistemică secundară diminuării severe a indicelui cardiac [< 2,2 (L/min)/m²] și hipotensiune arterială sistolică susținută (< 90 mmHg), în ciuda presiunii de umplere [presiune capilară pulmonară blocată (PCWP, *pulmonary capillary wedge pressure*) > 18 mmHg] crescute. Se asociază cu mortalitate intraspitalicească > 50%. Principalele cauze de ȘC sunt enumerate în **Tabelul 28-1**. Insuficiența circulatorie secundară disfuncției cardiace poate fi cauzată de insuficiență miocardică primară – de cele mai multe ori secundară unui infarct miocardic acut (IM) (Cap. 35) – și mai puțin frecvent de cardiomiopatie, miocardită (Cap. 21) sau tamponadă cardiacă (Cap. 22).

Incidență

ȘC este principala cauză de deces la pacienții cu IM spitalizați. Terapia de reperfuzie administrată precoce pentru IM acut scade incidența ȘC. Incidența ȘC care complică IM acut a scăzut de la 20% în 1960 până la aproximativ 8%, unde s-a stabilizat de peste 20 ani. Șocul se asociază în mod tipic cu IM cu supradenivelare a segmentului ST (STEMI) și mai rar cu IM fără supradenivelare ST (Cap. 35).

Insuficiența VS este responsabilă pentru aproximativ 80% dintre cazurile de ȘC care complică IM acut. Restul cazurilor sunt cauzate de insuficiență mitrală (IM) acută severă, ruptură de sept ventricular (RSV), insuficiență dominantă a ventriculului drept (VD), ruptură de perete ventricular liber și tamponadă cardiacă.

Fiziopatologie

ȘC se caracterizează printr-un cerc vicios în care diminuarea contractilității miocardice (de obicei secundară ischemiei) conduce la scăderea debitului cardiac și a tensiunii arteriale (TA), care determină la rândul ei hipoperfuzie miocardică și agravarea ischemiei și a scăderii debitului cardiac (Fig. 28-1). Disfuncția miocardică sistolică reduce volumul bătaie și – alături de disfuncția diastolică – determină mărirea presiunii telediastolice VS și a PCWP, precum și congestie pulmonară. Perfuzia coronariană redusă conduce la agravarea ischemiei și la disfuncție miocardică progresivă cu deteriorare rapidă a stării clinice care – în absența unei intervenții – este frecvent fatală. Infarctele voluminoase și starea de șoc sunt însoțite uneori de un sindrom inflamator sistemic. Citokinele inflamatorii, sintetaza

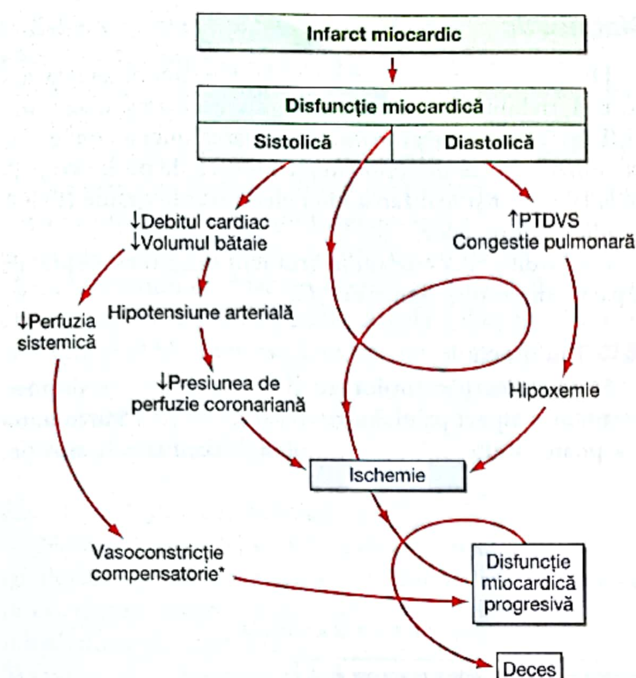


FIGURA 28-1
Fiziopatologia șocului cardiogen. Disfuncția miocardică sistolică și diastolică determină reducerea debitului cardiac și, adeseori, congestie pulmonară. Apare hipoperfuzie sistemică și coronariană, care cauzează ischemie progresivă. Deși pentru susținerea circulatorie sunt activate numeroase mecanisme compensatorii, acestea pot acționa în sens negativ, agravând starea hemodinamică. *Eliberarea de citokine inflamatorii după infarct miocardic poate induce expresia sintetazei oxidului nitric, concentrație excesivă de NO și vasodilatație inadecvată. Aceasta reduce și mai mult perfuzia sistemică și coronariană. Se creează un cerc vicios al disfuncției miocardice, care în final conduce la deces dacă nu este întrerupt. PTDVS, presiune telediastolică ventriculară stângă. *(După S.M. Hollenberg et al: Ann Intern Med 131:47, 1999.)*

oxidului nitric inductibilă și excesul de oxid nitric și peroxinitrit contribuie la generarea ȘC precum și a altor forme de șoc. Acidoza lactică secundară hipoperfuziei tisulare și hipoxemiei (cauzată de edemul pulmonar) poate fi consecința insuficienței de pompă și ulterior contribuie la menținerea cercului vicios prin agravarea ischemiei miocardice și a hipotensiunii. Acidoza severă ($pH < 7{,}25$) reduce eficacitatea catecolaminelor endogene și exogene. Tahiaritmiile ventriculare sau atriale susținute refractare pot cauza sau exacerba ȘC.

Piesele de autopsie reflectă frecvent evoluția sacadată a bolii și necroza parcelară a VS, evidențiind diferite stadii de infarct. Zonele de reinfarctare sunt vizibile sub forma unor arii de necroză noi, continue cu cele vechi sau situate la distanță de acestea. Șocul poate fi cauzat de infarcte care străbat toată grosimea miocardului și conduc la ruperea septului interventricular, a mușchilor papilari sau a peretelui ventricular liber (Cap. 35).

TABELUL 28-1
ETIOLOGIA ȘOCULUI CARDIOGEN (ȘC)[a] ȘI A EDEMULUI PULMONAR CARDIOGEN

Etiologia șocului cardiogen și a edemului pulmonar
Ischemie/infarct miocardic acut
Insuficiență VS
RSV
Ruptură de mușchi papilar/cordaje – Insuficiență mitrală severă
Ruptură de perete liber ventricular, cu tamponadă subacută
Alte afecțiuni care complică IM mari
Hemoragie
Infecție
Doze excesive de medicamente cu efect inotrop negativ sau vasodilatator
Antecedente personale de valvulopatii cardiace
Hiperglicemie/cetoacidoză
După stop cardiac
După cardiotomie
Tahiaritmii susținute refractare
Miocardită acută fulminantă
Cardiomiopatie terminală
Dilatare apicală a ventriculului stâng
Cardiomiopatie Tako-Tsubo
Cardiomiopatie hipertrofică cu obstrucție severă a tractului de eflux
Disecție aortică cu insuficiență aortică sau tamponadă
Embolie pulmonară
Valvulopatie cardiacă severă
Stenoză aortică sau mitrală critică
IM sau IA acută severă
Cauze toxice/metabolice
Supradozare de beta-blocante sau blocante ale canalelor de calciu
Alte cauze ale șocului cardiogen[b]
Insuficiență VD cauzată de:
Infarct miocardic acut
Cord pulmonar acut
Bradiaritmii susținute refractare
Tamponadă pericardică
Cauze toxice/metabolice
Acidoză severă, hipoxemie severă

[a] Sunt enumerate cauzele de ȘC. Majoritatea acestora pot cauza edem pulmonar în loc să producă șoc sau edem pulmonar cu ȘC.
[b] Acestea cauzează ȘC, dar nu edem pulmonar.
Notă: VS, ventricul stâng; RSV, ruptură de sept ventricular; IM, insuficiență mitrală; VD, ventricul drept.

Profilul pacientului

La pacienții cu IM acut, factorii asociați cu risc crescut de ȘC includ: vârstă avansată, sex feminin, antecedente de IM, diabet zaharat și localizare anterioară a IM. Șocul asociat cu un prim IM inferior ar trebui să declanșeze căutarea unei cauze mecanice. Reinfarctizarea la scurt timp după un IM mărește riscul de ȘC. Două treimi dintre pacienții cu ȘC au stenoze care limitează fluxul în toate cele trei artere coronare principale, iar 20% au stenoză de arteră coronară

principală stângă. ȘC apare rareori în absența stenozei semnificative – de exemplu în dilatarea apicală a VS/cardiomiopatia Tako-Tsubo, adeseori ca răspuns la stresul emoțional sever, declanșat brusc.

Momentul apariției

Șocul este prezent la momentul internării la numai un sfert dintre pacienții care după un IM fac ȘC; la un sfert șocul apare rapid după internare, în primele 6 ore de la debutul IM. Un alt sfert dintre pacienți dezvoltă șocul mai târziu, în cursul primei zile. În cazul ȘC cu debut mai tardiv, cauza poate fi reinfarctizarea, expansiunea marcantă a zonei de infarct sau o complicație mecanică.

Diagnostic

Din cauza stării instabile a acestor pacienți, terapia suportivă trebuie inițiată simultan cu evaluarea diagnostică (Fig. 28-2). Se recomandă efectuarea unei anamneze și examinări clinice direcționate, trimiterea de probe sangvine la laborator și realizarea unei electrocardiograme (ECG) și radiografii toracice.

Ecocardiografia este un instrument diagnostic neprețuit la pacienții cu suspiciune de ȘC.

Tablou clinic

Majoritatea pacienților au durere toracică și dispnee continue și aspect palid, îngrijorat și diaforetic. Starea mintală poate fi alterată, cu somnolență, confuzie și agitație.

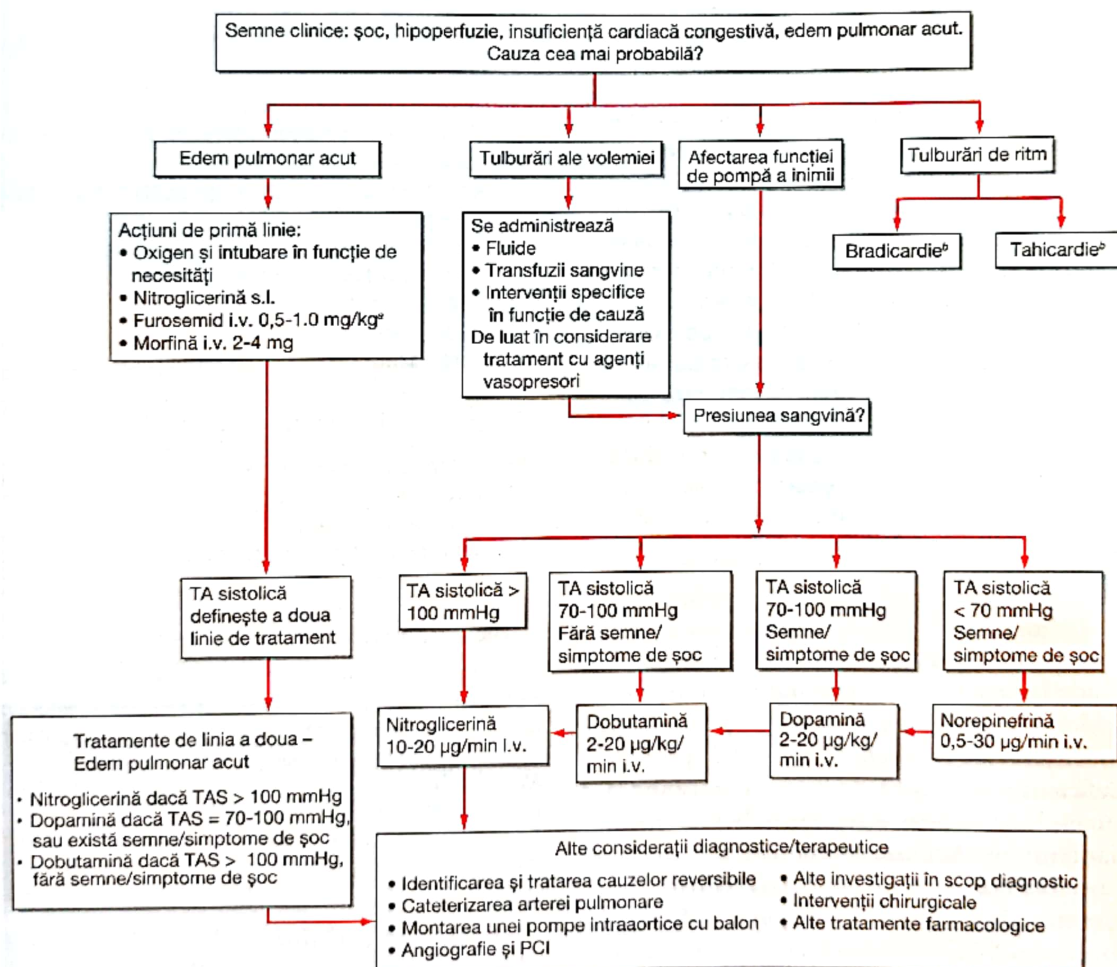


FIGURA 28-2

Tratamentul de urgență al pacienților cu șoc cardiogen și/sau edem pulmonar. [a] Furosemid: < 0,5 mg/kg pentru edemul pulmonar acut debutat recent, fără hipervolemie; 1 mg/kg în caz de supraîncărcare de volum acută sau cronică, ori insuficiență renală. [b] Pentru tratamentul bradicardiei și tahicardiei, vezi Capitolele 15 și 16. ECA, enzimă de conversie a angiotensinei; TA, tensiune arterială; IM, infarct miocardic. *[După J Fields et al (eds): Handbook of Emergency Cardiovascular Care for Healthcare Providers. Copyright 2006, American Heart Association, Inc. Reprodus cu permisiune.]*

Pulsul este în mod tipic slab și rapid, adeseori în intervalul 90-110 bătăi/minut, sau pacienții pot avea bradicardie severă din cauza unui bloc de grad înalt. Presiunea sistolică este scăzută (< 90 mmHg), cu presiune a pulsului mică (< 30 mmHg), însă ocazional TA se menține la valori normale datorită rezistenței vasculare sistemice foarte înalte. Pacienții pot avea tahipnee, respirație Cheyne-Stokes și distensie venoasă jugulară. Regiunea precordială nu prezintă modificări, observându-se doar un impuls apical slab. S_1 este de obicei slab, iar uneori se poate decela galop S_3. IM acută severă și RSV sunt asociate de obicei cu sufluri sistolice caracteristice (Cap. 35). La majoritatea pacienților cu insuficiență VS care cauzează ȘC sunt prezente raluri pulmonare. Oliguria (debit urinar < 30 mL/oră) este frecventă.

Investigații paraclinice

Numărul globulelor albe este în mod tipic crescut, cu deviere la stânga a formulei leucocitare. În absența insuficienței renale preexistente, funcția renală este inițial normală, însă ureea și creatinina cresc progresiv. Transaminazele hepatice pot fi puternic crescute din cauza hipoperfuziei hepatice. Hipoperfuzia tisulară poate determina acidoză cu deficit anionic și creșterea nivelului de acid lactic. Înainte de administrarea suplimentară de O_2, analiza gazelor sangvine evidențiază de obicei hipoxemie și acidoză metabolică, compensată prin alcaloză respiratorie. Markerii cardiaci, creatin-fosfokinaza și fracțiunea MB a acesteia, sunt mult crescuți, la fel ca troponinele I și T.

Electrocardiograma

În ȘC secundar IM cu insuficiență VS, de obicei se constată unde Q și/sau supradenivelare > 2 mm a segmentului ST în multiple derivații, sau bloc de ramură stângă. Peste jumătate dintre infarctele asociate cu starea de șoc sunt anterioare. Ischemia globală secundară stenozei de arteră coronară stângă principale este de obicei însoțită de subdenivelarea marcantă (> 3 mm) a segmentului ST în mai multe derivații.

Radiografia toracică

Radiografia toracică evidențiază de obicei congestie vasculară pulmonară și adesea edem pulmonar, însă aceste modificări sunt absente la o treime dintre pacienți. Dimensiunile cordului sunt normale când ȘC este cauzat de un prim IM, dar inima apare mărită la pacienții cu istoric personal de IM.

Ecocardiograma

La pacienții cu suspiciune de ȘC se recomandă efectuarea promptă a unei ecocardiografii bidimensionale cu evaluare Doppler color a fluxului (Cap. 12), în scopul stabilirii etiologiei. Cartarea Doppler evidențiază un șunt stânga-dreapta la pacienți cu RSV și permite evaluarea severității IM când aceasta este prezentă. Se poate vizualiza disecția aortei în porțiunea proximală, cu insuficiență aortică sau tamponadă; de asemenea, pot fi obținute dovezi care să confirme o embolie pulmonară.

TABELUL 28-2

TIPARE HEMODINAMICE[a]

	AD, mmHg	VDS, mmHg	VDD, mmHg	APS, mmHg	APD, mmHg	PCPB, mmHg	IC, (L/min)/m²	RVS, (dyn • s)/cm⁵
Valori normale	< 6	< 25	0-12	< 25	0-12	< 6-12	≥2,5	(800-1 600)
IM fără edem pulmonar[b]	—	—	—	—	—	~13 (5–18)	~2.7 (2.2–4.3)	—
Edem pulmonar	↔↑	↔↑	↔↑	↑	↑	↑	↔↑	↑
Șoc cardiogen								
Insuficiență VS	↔↑	↔↑	↔↑	↔↑	↑	↑	↓	↔↑
Insuficiență VD[c]	↑	↓↔↑[d]	↑	↓↔↑[d]	↔↓↑[d]	↓↔↑[d]	↓	↑
Tamponadă cardiacă	↑	↔↑	↑	↔↑	↔↑	↔↑	↓	↑
Insuficiență mitrală acută	↔↑	↑	↔↑	↑	↑	↑	↔↓	↔↑
Ruptură de sept ventricular	↑	↔↑	↑	↔↑	↔↑	↔↑	↑PBF	↔↑
Șoc hipovolemic	↓	↔↓	↔↓	↓	↓	↓	↓SBF	↑
Șoc septic	↓	↔↓	↔↓	↓	↓	↓	↑	↓

[a] Există variații semnificative de la un pacient la altul. Presiunea poate fi normalizată dacă debitul cardiac este scăzut.
[b] Forrester și colab. au clasificat pacienții cu IM fără reperfuzie în patru subcategorii hemodinamice. Sunt ilustrate PCPB și IC la pacienții din subcategoria 1, care sunt stabili din punct de vedere clinic. Valorile dintre paranteze reprezintă intervale.
[c] Insuficiență VD „izolată" sau dominantă.
[d] PCPB și presiunea în AP pot crește în insuficiența VD după încărcare de volum secundară dilatației VD și deplasării de la dreapta la stânga a septului interventricular, consecința fiind afectarea umplerii VS. Când există insuficiență biventriculară, tiparele sunt similare cu cele din insuficiența VS.
Notă: AD, atriu drept; VDS/D, ventriculară dreaptă sistolică/diastolică; APS/D, arterială pulmonară sistolică/diastolică; PCPB, presiunea capilară pulmonară blocată; IC, index cardiac; RVS, rezistență vasculară sistemică; IM, infarct miocardic; FSP/S, flux sangvin pulmonar/sistemic.

Cateterizarea arterei pulmonare

La pacienți cu diagnostic de ȘC stabilit sau suspectat există controverse cu privire la folosirea de catetere introduse în artera pulmonară (Swan-Ganz) (Cap. 13). Însă folosirea lor este recomandată în general pentru măsurarea presiunilor de umplere și a debitului cardiac, în scopul confirmării diagnosticului și al optimizării administrării i.v. de fluide, agenți inotropi și vasopresoare (**Tabelul 28-2**). Ar trebui obținute probe sangvine pentru măsurarea saturației în O_2 de la nivelul atriului drept, al ventriculului drept și al arterei pulmonare, pentru a exclude prezența unui șunt stânga-dreapta. Saturația în O_2 a sângelui venos mixt este scăzută și diferențele arterio-venoase în ceea ce privește nivelul de O_2 sunt crescute, fapt care reflectă indexul cardiac scăzut și extracția procentuală înaltă a O_2. PCWP este crescută. Însă administrarea de amine simpatomimetice poate restaura valorile normale ale acestor măsurători și ale TA. La pacienții cu ȘC, rezistența vasculară sistemică poate fi scăzută, normală sau crescută. Egalizarea presiunilor de umplere dreaptă și stângă (atrială dreaptă și PCWP) sugerează tamponada cardiacă drept etiologie a ȘC (Cap. 22).

Cateterizarea cordului stâng și angiografia coronariană

Măsurarea presiunii VS, definirea anatomiei coronariene și ventriculografia stângă oferă informații utile și sunt indicate la majoritatea pacienților cu ȘC care complică un IM. Din cauza riscului procedural la această populație de pacienți cu stare gravă, cateterizarea cardiacă ar trebui efectuată când există un plan și posibilitatea de intervenție coronariană imediată (vezi mai jos), ori când prin alte investigații nu s-a putut stabili un diagnostic clar.

Rx Tratament: INFARCTUL MIOCARDIC ACUT

MĂSURI GENERALE (Fig. 28-2) Alături de tratamentul obișnuit pentru IM (Cap. 35), terapia inițială urmărește menținerea unei perfuzii sistemice și coronariene adecvate prin ridicarea TA sistemice folosind vasopresoare și ajustarea volemiei la un nivel care asigură o presiune de umplere VS optimă. Există variații de la un pacient la altul, însă valorile asociate în general cu perfuzie adecvată sunt TAS aproximativ 90 mmHg sau TA medie > 60 mmHg și PCWP aproximativ 20 mmHg. Hipoxemia și acidoza trebuie corectate; majoritatea pacienților necesită susținere ventilatorie prin intubație endotraheală sau ventilație cu presiune pozitivă pe două niveluri în căile respiratorii (Bi-PAP) pentru corectarea acestor anomalii și reducerea travaliului respirator (vezi Edemul Pulmonar, mai jos în acest capitol). Se recomandă oprirea administrării de agenți inotropi și ajustarea dozelor pentru medicamentele cu epurare renală. Hiperglicemia trebuie corectată prin perfuzie continuă de insulină. Bradiaritmiile pot impune stimulare transvenoasă. Tahicardia ventriculară recurentă sau fibrilația atrială rapidă necesită tratament imediat (Cap. 16).

VASOPRESOARE La pacienții cu ȘC se pot administra i.v. diverse medicamente în scopul măririi TA și a debitului cardiac. Toate au dezavantaje importante și niciunul nu s-a dovedit că modifică rezultatul final la pacienții cu stare de șoc. *Norepinefrina* este un agent vasoconstrictor puternic și cu efect inotrop pozitiv, care crește consumul miocardic de O_2; ar trebui rezervată pentru pacienții cu ȘC și hipotensiune arterială refractară, în special cei fără rezistență vasculară sistemică crescută. Se începe cu doze de 2-4 μg/min, după care doza se mărește în funcție de necesități. Dacă perfuzia sistemică sau presiunea sistolică nu poate fi menținută > 90 mmHg cu o doză de 15 μg/min, este puțin probabil ca o creștere suplimentară a dozei să aducă beneficii.

Dopamina este utilă la mulți pacienți; la doze mici (≤ 2 μg/kg/min) dilată patul vascular renal; la doze moderate (2-10 μg/kg/min) are efecte cronotrop și inotrop pozitive datorită stimulării receptorilor β-adrenergici. La doze mai mari, efectul vasoconstrictor apare datorită stimulării receptorilor α. Se începe cu 2-5 μg/kg/min și doza se crește la intervale de 2-5 minute până la o valoare maximă de 20-50 μg/kg/min. *Dobutamina* este o amină simpatomimetică de sinteză cu acțiune inotrop pozitivă și activitate cronotrop pozitivă minimă la doze mici (2,5 μg/kg/min), dar cu activitate cronotropă moderată la doze mai mari. Deși doza uzuală este până la 10 μg/kg/min, efectul vasodilatator împiedică utilizarea ei când este necesară realizarea vasoconstricției.

CONTRAPULSAȚIA AORTICĂ În caz de ȘC, asistența mecanică folosind o pompă intraaortică cu balon (IABP), capabilă să crească atât presiunea arterială diastolică, cât și debitul cardiac, este utilă pentru stabilizarea rapidă a pacienților. Un balon alungit se introduce percutanat în aortă prin artera femurală; balonul este umflat în mod automat în timpul protodiastolei, mărind astfel fluxul sangvin coronarian. Balonul este dezumflat rapid în protosistolă, reducând astfel postsarcina împotriva căreia VS propulsează sângele. IABP ameliorează temporar starea hemodinamică la majoritatea pacienților. Spre deosebire de efectul agenților vasopresori și inotropi, în acest caz consumul miocardic de O_2 scade, cu ameliorarea ischemiei. IABP este utilă pentru stabilizarea pacienților cu ȘC înainte și în cursul cateterizării cardiace și al intervenției coronariene percutanate (PCI), precum și înainte de intervențiile chirurgicale de urgență. IABP este contraindicată în caz de insuficiență aortică sau suspiciune de disecție aortică. La pacienți tineri selectați, având șoc refractar, se poate avea în vedere folosirea dispozitivelor de asistare ventriculară, ca punte până la realizarea transplantului cardiac (Cap. 18).

REPERFUZIA-REVASCULARIZAREA Restabilirea rapidă a fluxului sangvin într-o zonă afectată de infarct este esențială pentru tratamentul ȘC și reprezintă componenta centrală a strategiei terapeutice. Studiul clinic randomizat SHOCK a demonstrat că revascularizarea precoce prin PCI sau bypass coronarian (CABG) a condus la salvarea a 132 de vieți per 1 000 de pacienți, comparativ cu tratamentul farmacologic inițial (IABP și fibrinolitice) urmat de revascula-

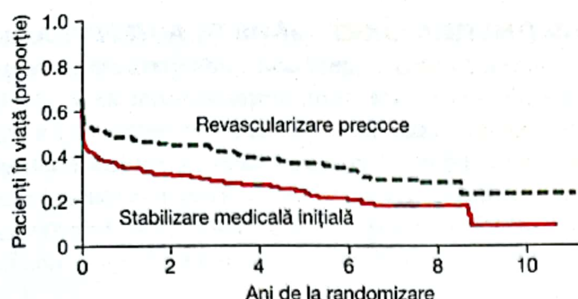


FIGURA 28-3
În cadrul studiului clinic SHOCK, **revascularizarea precoce (ERV,** *early revascularization*) (intervenție coronariană percutanată sau bypass coronarian) pentru șocul cardiogen apărut ca o complicație după un infarct miocardic acut a condus la creșterea substanțială a supraviețuirii la un an și pe termen lung, comparativ cu stabilizarea mecanică inițială prin folosirea unei pompe intraaortice cu balon și administrarea de agenți fibrinolitici, urmată de revascularizare tardivă selectivă. *(După J.S. Hochman et al: JAMA 295:2511–2515, 2006; reprodus cu permisiune.)*

rizare tardivă (**Fig. 28-3**). Beneficiile au fost observate în toate grupele de risc și au persistat până la 11 ani după IM. Revascularizarea precoce prin PCI sau CABG este o recomandare de clasa I pentru pacienții < 75 ani cu supradenivelare ST sau bloc de ramură stângă care dezvoltă ȘC în primele 36 de ore după producerea unui IM și care pot fi tratați prin revascularizare în primele 18 ore după apariția ȘC. Când revascularizarea mecanică nu este posibilă, se recomandă tratament cu IABP și medicamente fibrinolitice. Pacienților mai vârstnici care reprezintă candidați potriviți pentru tratament agresiv ar trebui, de asemenea, să li se ofere opțiunea revascularizării precoce.

Prognostic

În cazul acestei afecțiuni cu risc înalt, există o variație înaltă a mortalității în funcție de vârstă, de severitatea anomaliilor hemodinamice, severitatea manifestărilor clinice de hipoperfuzie și de performanța revascularizării precoce. Factorii de risc independenți sunt: vârsta avansată, indexul cardiac scăzut, fracția de ejecție scăzută, TA redusă, afectarea extensivă a arterelor coronare și insuficiența renală.

ȘOCUL SECUNDAR INFARCTULUI DE VENTRICULUL DREPT

Deși hipotensiunea arterială tranzitorie este frecventă la pacienții cu infarct de VD și infarct inferior (Cap. 35), ȘC persistent secundar insuficienței VD reprezintă numai 3% dintre cazurile de ȘC care complică IM. Caracteristicile șocului produs de disfuncția VD sunt: absența congestiei pulmonare, presiune ridicată în atriul drept (care poate fi identificată numai după încărcare de volum), dilatație și disfuncție VD, diminuare doar ușoară sau moderată a funcției VS și existența ca leziune dominantă a ocluziei arterei coronare drepte în porțiunea proximală. Tratamentul constă în administrare i.v. de fluid pentru optimizarea presiunii atriale drepte (10–15 mmHg), evitarea supraîncărcării lichidiene (care poate determina deplasarea septului interventricular în VS), administrarea de amine simpatomimetice, IABP și restabilirea precoce a fluxului sangvin în zona afectată de infarct.

INSUFICIENȚA MITRALĂ

(Vezi și Cap. 35) Insuficiența mitrală acută severă secundară disfuncției și/sau ruperii de mușchi papilari poate complica IM și conduce la ȘC și/sau edem pulmonar. Această complicație are incidență maximă în prima zi, cu un al doilea maxim după câteva zile. Diagnosticul se confirmă prin ecocardiografie Doppler. Se recomandă stabilizarea rapidă cu IABP, administrând dobutamină în funcție de necesități, cu scopul de a mări debitul cardiac. Reducerea rezistenței împotriva căreia VS pompează sângele (postsarcina) scade volumul de sânge regurgitat în atriul stâng. Terapia definitivă constă din intervenția chirurgicală la nivelul valvei mitrale și ar trebui efectuată devreme în evoluția bolii la pacienții care sunt candidați potriviți.

RUPTURA DE SEPT VENTRICULAR

(Vezi și Cap. 35) Ecografia Doppler evidențiază șuntarea sângelui din ventriculul stâng în ventriculul drept și permite vizualizarea deschiderii din septul interventricular. Momentul apariției și tratamentul sunt similare cu cele din insuficiența mitrală, recomandându-se susținere cu IABP și corectarea chirurgicală a leziunii la pacienții care sunt candidați potriviți.

RUPTURA DE PERETE LIBER

Ruptura miocardică este o complicație dramatică a STEMI și apare de obicei în prima săptămână după debutul simptomelor; incidența ei crește cu vârsta pacienților. Factori asociați cu incidență mai mare a rupturii cardiace sunt primul infarct, antecedentele personale de hipertensiune, absența antecedentelor de angină pectorală și producerea unui infarct cu undă Q relativ extins. Prezentarea clinică tipică se caracterizează prin dispariția bruscă a pulsului, presiunii sangvine și a stării de conștiență, însă cu ritm sinusal pe ECG (activitate electrică fără puls). Miocardul continuă să se contracte, însă fluxul sangvin efectiv nu este menținut, deoarece sângele pătrunde în pericard. Apare tamponadă cardiacă (Cap. 22), iar masajul cardiac extern este ineficace. Această afecțiune este aproape în mod universal fatală, cu toate că au fost raportate cazuri dramatice de pericardiocenteză urgentă urmată de reparare chirurgicală reușită. Când pericardul astupă leziunea, ruptura de perete liber poate evolua către tamponadă subacută. În aceste situații se impune repararea chirurgicală definitivă.

MIOCARDITA ACUTĂ FULMINANTĂ

(Vezi și Cap. 21) Miocardita poate mima IM acut cu deviere a segmentelor ST sau bloc de ramură pe ECG și creștere marcantă a markerilor cardiaci. Miocardita acută cauzează ȘC în aproximativ 15% dintre cazuri. Acești pacienți sunt în general mai tineri decât cei cu ȘC secundar unui IM acut și adeseori nu prezintă durere toracică ischemică tipică. Ecocardiografia evidențiază de obicei disfuncție VS globală. Tratamentul inițial este la fel ca pentru ȘC care complică un IM (Fig. 28-2), dar în mod evident nu implică revascularizare coronariană.

EDEMUL PULMONAR

Despre etiologia și fiziopatologia edemului pulmonar se discută în Cap. 5.

Diagnostic

Edemul pulmonar acut se manifestă de obicei prin apariția rapidă a dispneei de repaus, tahipnee, tahicardie și hipoxemie severă. Uneori se auscultă raluri și wheezing din cauza compresiunii căilor respiratorii prin edemul peribronșic. Pacienții au în general hipertensiune arterială din cauza eliberării de catecolamine endogene.

Adeseori este dificil să se diferențieze între cauzele cardiogene și necardiogene de edem pulmonar acut. *Ecocardiografia* poate identifica disfuncție ventriculară sistolică și diastolică și leziuni valvulare. Edemul pulmonar asociat cu supradenivelarea segmentului ST și unde Q în evoluție indică diagnosticul de IM acut și ar trebui să declanșeze inițierea imediată a protocoalelor pentru IM și a terapiei de reperfuzie arterială (Cap. 35). Creșterea marcantă a nivelului de peptidă natriuretică cerebrală susține diagnosticul de insuficiență cardiacă drept cauză a dispneei acute cu edem pulmonar (Cap. 17).

Folosirea unui *cateter Swan-Ganz* permite măsurarea PCWP și ajută la diferențierea între cauzele de edem pulmonar asociate cu presiune înaltă (edem cardiogen) sau normală (edem necardiogen). Cateterizarea arterei pulmonare este indicată când etiologia edemului pulmonar este incertă, când edemul este refractar la terapie sau când este însoțit de hipotensiune arterială. Informațiile obținute prin folosirea unui cateter modifică frecvent planul terapeutic, însă impactul acestei manevre asupra mortalității nu a fost demonstrat.

℞ Tratament: EDEMUL PULMONAR

Tratamentul edemului pulmonar depinde de etiologia specifică. Dată fiind natura acută și potențial fatală a afecțiunii, numeroase măsuri trebuie aplicate imediat pentru a susține circulația, hematoza și mecanica pulmonară. În plus, afecțiunile care complică frecvent edemul pulmonar – cum ar fi infecții, acidoză, anemie și insuficiență renală – trebuie controlate.

SUSȚINEREA OXIGENĂRII ȘI A VENTILAȚIEI

Pacienții cu edem pulmonar acut cardiogen au în general o cauză identificabilă a insuficienței VS, cum ar fi aritmie, ischemie/infarct sau decompensare miocardică (Cap. 17) ce poate fi tratată rapid, cu ameliorarea hematozei. Prin contrast, edemul necardiogen se corectează în general mult mai lent și majoritatea pacienților necesită ventilație mecanică.

Oxigenoterapia Susținerea oxigenării este esențială pentru a asigura aportul adecvat de O_2 la nivelul țesuturilor periferice, inclusiv cordul.

Ventilația cu presiune pozitivă Edemul pulmonar mărește travaliul respirator și necesarul de O_2 asociat acestui travaliu și poate reprezenta un stres fiziologic semnificativ pentru cord. Pentru pacienții cu oxigenare sau ventilație inadecvate în ciuda administrării suplimentare de O_2, ar trebui inițiată ventilația asistată folosind o mască facială sau nazală sau prin intubație endotraheală. Ventilația cu presiune pozitivă (continuă sau cu două niveluri) la nivelul căilor respiratorii permite repausul mușchilor respiratori, ameliorează oxigenarea și funcția cardiacă și scade necesitatea de realizare a intubării. În cazurile refractare, ventilația mecanică poate ameliora travaliul respirator într-o măsură mai mare decât ventilația neinvazivă. Ventilația mecanică cu presiune teleexpiratorie pozitivă are multiple efecte benefice la pacienții cu edem pulmonar: (1) scade presarcina și postsarcina, ameliorând astfel funcția cardiacă; (2) redistribuie fluidul pulmonar din spațiul intraalveolar către spațiul extraalveolar, unde acesta nu interferează la fel de mult cu hematoza, și (3) poate mări volumul pulmonar, prevenind astfel atelectazia.

REDUCEREA PRESARCINII În majoritatea formelor de edem pulmonar, cantitatea de fluid pulmonar extravascular depinde de valoarea PCWP și de nivelul volemiei.

Diuretice Diureticele de ansă (furosemid, bumetanidă, torsemidă) sunt eficace în majoritatea formelor de edem pulmonar, chiar și în prezența hipoalbuminemiei, hiponatremiei sau hipocloremiei. Furosemidul are de asemenea efect venodilatator care poate reduce rapid presarcina (înainte de apariția efectului diuretic) și reprezintă diureticul de elecție. Doza inițială de furosemid ar trebui să fie ≤ 0,5 mg/kg, însă o doză mai mare (1 mg/kg) este necesară la pacienții cu insuficiență renală cronică, tratament cronic cu diuretice, hipervolemie sau după lipsa răspunsului terapeutic în urma administrării unei doze mai mici.

Nitrați Nitroglicerina și izosorbid dinitratul acționează predominant ca agenți venodilatatori, având totodată și efect de vasodilatație coronariană. Acționează rapid și sunt eficace când se administrează pe multe rute. Tratamentul sublingual cu nitroglicerină (0,4 mg x 3 o dată la 5 minute) reprezintă terapia de primă linie pentru edemul pulmonar acut cardiogen. Dacă edemul pulmonar persistă în absența hipotensiunii arteriale, administrarea sublinguală poate fi



urmată de nitroglicerină i.v. începând cu o doză de 5-10 µg/min. Nitroprusiatul i.v. (0,1-5 µg/kg/min) este un vasodilatator venos și arterial cu potență mare. Este util pentru pacienții cu edem pulmonar și hipertensiune arterială, dar nu se recomandă în stările de perfuzie coronariană redusă. Necesită monitorizare atentă și reglare frecventă a dozei, care implică inclusiv folosirea unui cateter arterial pentru măsurarea continuă a TA în unitățile de terapie intensivă.

Morfină Administrată în doze bolus de 2-4 mg i.v., morfina are efect venodilatator tranzitoriu care reduce presarcina; totodată, ameliorează dispneea și anxietatea. Aceste efecte scad nivelul de stres, reduc concentrația catecolaminelor, atenuează tahicardia și micșorează postsarcina ventriculară la pacienții cu edem pulmonar și hipertensiune arterială sistemică.

Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) IECA reduc atât postsarcina, cât și presarcina, și sunt recomandați la pacienții cu hipertensiune. Tratamentul se începe cu o doză mică dintr-un agent cu durată scurtă de acțiune, după care se administrează pe cale orală doze progresiv mai mari. În IM acut cu insuficiență cardiacă, IECA reduc mortalitatea pe termen scurt și pe termen lung.

Alți agenți care reduc presarcina Administrarea i.v. de peptidă natriuretică cerebrală recombinată (nesiritidă), un agent vasodilatator cu potență mare și efect diuretic, este eficace pentru tratamentul edemului pulmonar cardiogen. Ar trebui rezervat pentru pacienții cu edem refractar și nu este recomandat la persoane cu ischemie sau IM.

Metode fizice Scăderea întoarcerii venoase reduce presarcina. Pacienții cu hipotensiune arterială ar trebui ținuți în șezut, cu membrele inferioare atârnate la marginea patului.

Medicamente inotrope și inodilatatoare Aminele simpatomimetice dopamină și dobutamină (vezi mai sus) sunt agenți inotropi cu potență înaltă. Inhibitorii bipiridinici de fosfodiesterază 3 (inodilatatoare) – cum este milrinona (50 µg/kg urmată de 0,25-0,75 µg/kg/min) – stimulează contractilitatea miocardică și totodată produc vasodilatație periferică și pulmonară. Astfel de agenți sunt indicați la pacienții cu edem pulmonar cardiogen și disfuncție VS severă.

Glicozide digitalice Deși în trecut au reprezentat tratamentul de bază datorită acțiunii lor inotrop pozitive (Cap. 17), glicozidele digitalice sunt rareori folosite în prezent. Totuși, sunt utile pentru controlul frecvenței ventriculare la pacienți cu fibrilație atrială rapidă sau flutter atrial rapid și disfuncție VS, deoarece nu au efect inotrop negativ ca alte medicamente care inhibă conducerea atrioventriculară.

Contrapulsația intraaortică IABP ajută la ameliorarea edemului pulmonar cardiogen. Este indicată ca măsură de stabilizare când insuficiența mitrală acută severă sau ruperea de sept ventricular cauzează edem pulmonar refractar, în special ca pregătire pentru repararea chirurgicală. IABP sau dispozitivele de asistare VS (Cap. 18) sunt utile ca terapie punte până la transplantul cardiac la pacienții cu edem pulmonar refractar secundar miocarditei sau cardiomiopatiei.

Tratamentul tahiaritmiilor și resincronizarea atrioventriculară (Vezi și Cap. 16) Tahicardia sinusală sau fibrilația atrială poate fi consecința presiunii crescute în atriul stâng și a stimulării simpatice. Tahicardia în sine poate, de asemenea, să limiteze timpul de umplere a VS și determină creșterea suplimentară a presiunii atriale stângi. Deși ameliorarea congestiei pulmonare scade ritmul sinusal sau răspunsul ventricular (la pacienții cu fibrilație atrială), tahiaritmiile primare pot necesita cardioversie. La pacienții cu funcție VS redusă și fără contracție atrială sau cu contracție atrioventriculară asincronă, ar trebui luată în considerare montarea unui stimulator secvențial atrioventricular (Cap. 15).

Stimularea resorbției fluidului alveolar Studii recente ale transportului ionic la nivelul epiteliului alveolar au definit mai multe moduri de creștere a resorbției de solviți și apă din spațiul alveolar. La pacienții cu leziuni pulmonare acute (edem pulmonar necardiogen), administrarea i.v. de agoniști β-adrenergici scade volumul lichidian pulmonar extravascular.

CONSIDERAȚII SPECIALE

Riscul de șoc cardiogen iatrogen În tratamentul edemului pulmonar, vasodilatatoarele scad TA și – mai ales când sunt folosite în combinații – pot produce hipotensiune arterială, hipoperfuzie coronariană și stare de șoc (Fig. 28-1). În general, pacienții cu răspuns hipertensiv la edemul pulmonar tolerează și beneficiază în urma administrării acestor medicamente. La pacienții normotensivi, acești agenți ar trebui administrați în doze mici și secvențial, în funcție de necesități.

Sindroame coronariene acute (Vezi și Cap. 35) STEMI acut complicat cu edem pulmonar se asociază cu mortalitate intraspitalicească de 20-40%. După stabilizare imediată, fluxul sangvin coronarian trebuie restabilit rapid. Când este posibil, este preferabil să se folosească în primul rând PCI; ca alternativă, se poate administra un agent fibrinolitic. Angiografia coronariană precoce și revascularizarea prin PCI sau CABG sunt de asemenea indicate pentru pacienții cu sindrom coronarian acut fără supradenivelare ST. IABP este necesară uneori pentru stabilizarea pacienților înainte de angiografia coronariană (dacă aceștia dezvoltă hipotensiune) sau pentru tratamentul edemului pulmonar refractar la pacienții cu insuficiență VS care sunt candidați pentru revascularizare.

Tipuri neobișnuite de edem Cauze specifice ale edemului pulmonar pot impune anumite tratamente specifice. Edemul pulmonar de reexpansiune apare după îndepărtare de aer sau fluid care a persistat un oarecare

timp în spaţiul pleural. Aceşti pacienţi pot dezvolta hipotensiune arterială sau oligurie din cauza transferului lichidian rapid către plămâni. Spre deosebire de edemul cardiogen, în acest caz diureticele şi reducerea presarcinii sunt contraindicate, iar refacerea volumului intravascular este adeseori necesară în timp ce se asigură susţinerea oxigenării şi a hematozei.

Edemul pulmonar de altitudine înaltă poate fi adeseori prevenit prin administrare de dexametazonă, blocante ale canalelor de calciu sau agonişti β_2-adrenergici inhalatori cu durată lungă de acţiune. Tratamentul include revenirea la o altitudine mai joasă, repaus la pat, administrare de oxigen şi – dacă este fezabil – administrare inhalatorie de oxid nitric; nifedipina poate fi de asemenea eficace.

Pentru edemul pulmonar secundar obstrucţiei unei căi respiratorii superioare, identificarea cauzei obstructive este esenţială, deoarece tratamentul constă în îndepărtarea sau ocolirea obstacolului.

BIBLIOGRAFIE

ANTMAN E. M.: Treatment of ST elevation myocardial infarction, in *Braunwald's Heart Disease*, 8th ed, P. Libby et al. (eds). Philadelphia, Saunders, 2008.

——— et al.: ACC/AHA Guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction. A report of the American College Of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (Committee on Management of Acute Myocardial Infarction). *J Am Coll Cardiol* 44:671, 2004.

BABAEV A. et al. for the NRMI Investigators: National guidelines and trends in management of patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: Observations from the National Registry of Myocardial Infarction. *J Am Med Assoc* 294:448, 2005.

GOLDBERG R. J. et al.: Thirty-year trends (1975 to 2005) in the magnitude of, management of, and hospital death rates associated with cardiogenic shock in patients with acute myocardial infarction: a population-based perspective. *Circulation* 119:1211, 2009.

HOCHMAN J. S.: Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: Expanding the paradigm. *Circulation* 107:2998, 2003.

——— et al.: Early revascularization and long-term survival in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *JAMA* 295:2511, 2006.

HOCHMAN J. S. and OHMAN E. M.: Cardiogenic Shock, American Heart Association Clinical Series (E. Antman, ed.). New York, Wiley, Blackwell, 2008.

MATTHAY M. A., INGBAR D. H. (eds): *Pulmonary Edema. Lung Biology in Health and Disease*, vol. 116. New York, Marcel Dekker, 1998.

OKUDA M.: A multidisciplinary overview of cardiogenic shock. 25:557, 2006.

REYNOLDS H. R. and HOCHMAN J. S.: Cardiogenic shock: current concepts and improving outcomes. *Circulation* 117:686, 2008.

WARE L. B., MATTHAY M. A.: Clinical practice: Acute pulmonary edema. N Engl J Med 353(26):2788, 2005.

CAPITOLUL 29

COLAPSUL CARDIOVASCULAR, STOPUL CARDIAC ȘI MOARTEA SUBITĂ DE CAUZĂ CARDIACĂ

Robert J. Myerburg ■ Agustin Castellanos

PREZENTARE GENERALĂ ȘI DEFINIȚII

Majoritatea deceselor subite care se produc în mod natural sunt cauzate de afecțiuni cardiace. Magnitudinea morții subite *cardiace* (MSC) ca problemă de sănătate publică este evidențiată de estimarea conform căreia aproximativ 50% dintre decesele cardiace sunt bruște și neașteptate, iar cel puțin două treimi dintre ele sunt evenimente cardiace inițiale sau se produc în subgrupe de populație considerate a avea risc relativ redus. Se estimează că impactul total al MSC variază între < 200 000 și > 450 000 de decese anual în Statele Unite. MSC este o consecință directă a stopului cardiac, care poate fi reversibil dacă se acționează prompt. Deoarece sunt disponibile tehnici de resuscitare și sisteme de salvare de urgență pentru tratarea victimelor stopului cardiac produs în afara spitalului, care în trecut era întotdeauna fatal, înțelegerea problemei MSC are importanță practică.

MSC trebuie definită atent. Din punct de vedere temporal, „subit" înseamnă – în scop clinic și epidemiologic – o oră sau mai puțin între debutul manifestărilor clinice care anunță un eveniment clinic terminal și stopul cardiac propriu-zis. Fac excepție decesele produse fără martori, în cazul cărora patologii pot extinde definiția pentru a include un interval de timp de 24 ore după ultimul moment în care victima a fost văzută fiind în viață și stabilă.

Datorită intervențiilor din comunitate, este posibil ca victimele să rămână în viață din punct de vedere biologic timp de mai multe zile sau chiar săptămâni după ce au suferit leziuni ireversibile ale sistemului nervos central din cauza unui stop cardiac. Confuzia poate fi evitată aderând în mod strict la definiții pentru colaps cardiovascular, stop cardiac și deces (**Tabelul 29-1**). Decesul este din punct de vedere biologic, legal și literal un eveniment absolut și ireversibil. Poate fi întârziat la un individ care supraviețuiește unui stop cardiac, însă noțiunea de „supraviețuire după moarte subită" este un termen irațional. O definiție general acceptată a MSC este: *decesul natural de cauză cardiacă*, anunțat de pierderea bruscă a stării de conștiență în decurs de *o oră* de la debutul simptomelor acute, la un individ cu o boală cardiacă *preexistentă* la care momentul și modul decesului sunt *neașteptate*. Când decesul biologic al victimelor unui stop cardiac este întârziat din cauza intervențiilor, evenimentul fiziopatologic relevant continuă să fie stopul cardiac brusc și neașteptat care conduce în final la deces, cu toate că decesul a fost întârziat prin metode artificiale. Limbajul folosit ar trebui să reflecte faptul că evenimentul de bază a fost stopul cardiac și că decesul a fost cauzat de consecințele întârziate ale acestuia. Prin urmare, din considerente statistice, decesele care se produc în cursul spitalizării sau în primele 30 de zile după resuscitarea efectuată pentru un stop cardiac sunt considerate morți subite.

TABELUL 29-1

DIFERENȚIEREA ÎNTRE COLAPSUL CARDIOVASCULAR, STOPUL CARDIAC ȘI DECES

TERMEN	DEFINIȚIE	EXPLICAȚII ȘI EXCEPȚII
Colaps cardiovascular	Pierderea bruscă a fluxului sangvin efectiv din cauza unor factori cardiaci și/sau periferici care sunt reversibili spontan (de exemplu, sincopă necardiogenă, sincopă vasovagală) sau prin intervenții (de exemplu, stop cardiac)	Termen nespecific care include stopul cardiac și consecințele acestuia, precum și evenimente care în mod caracteristic sunt reversibile spontan
Stop cardiac	Oprirea bruscă a activității de pompă a inimii, care poate fi reversibilă printr-o intervenție promptă, dar conduce la deces în absența acesteia	Reversibilitate spontană redusă; probabilitatea de succes a intervențiilor depinde de mecanismul stopului, starea clinică și reluarea promptă a circulației
Deces	Oprirea ireversibilă a tuturor funcțiilor biologice	Niciuna

DEFINIȚIA CLINICĂ A FORMELOR DE COLAPS CARDIOVASCULAR

Colapsul cardiovascular este un termen general care indică pierderea fluxului sangvin eficace din cauza disfuncției acute a cordului și/sau a sistemului vascular periferic. Colapsul cardiovascular poate fi cauzat de sincopă vasodepresoare (sincopă vasovagală, hipotensiune posturală cu sincopă, sincopă neurocardiogenă), bradicardie severă tranzitorie sau stop cardiac. Stopul cardiac este diferit de formele tranzitorii de colaps cardiovascular prin faptul că, de obicei, necesită o intervenție pentru obținerea resuscitării. Prin contrast, sincopa vasodepresoare și alte sincope cauzate în principal de bradiaritmii sunt tranzitorii și nu pun viața pacienților în pericol, cu revenire spontană a stării de conștiență.

Mecanismul electric care cauzează cel mai frecvent stop cardiac este fibrilația ventriculară (FV), responsabilă pentru 50-80% din stopurile cardiace. Din total, încă 20-30% sunt cauzate de bradiaritmii severe persistente, asistolă sau activitate electrică fără puls [(PEA, *pulseless electrical activity*), o formă de activitate electrică organizată, fără răspuns mecanic, numită în trecut disociație electromecanică]. Tahicardia ventriculară (TV) susținută fără puls este un mecanism mai rar implicat. De asemenea, stările acute de debit cardiac scăzut, prin faptul că apar brusc, se pot prezenta clinic sub forma unui stop cardiac. Aceste cauze hemodinamice includ embolie pulmonară acută masivă, hemoragie internă prin ruperea unui anevrism aortic, reacții anafilactice intense și rupere cardiacă cu tamponadă după un infarct miocardic (IM).

ETIOLOGIE, EVENIMENTE INIȚIALE ȘI EPIDEMIOLOGIE CLINICĂ

Studii clinice și epidemiologice au identificat subgrupe populaționale cu risc crescut pentru MSC. În plus, numeroase date patologice oferă informații despre *anomaliile structurale* subiacente la victimele MSC, iar studii de fiziologie clinică au început să identifice un grup de *factori funcționali tranzitorii* care pot transforma o anomalie structurală subiacentă veche dintr-o formă stabilă într-o formă instabilă (**Tabelul 29-2**).

Afecțiunile cardiace constituie cele mai frecvente cauze de moarte subită *naturală*. După un maxim inițial al incidenței morții subite între naștere și vârsta de 6 luni (sindromul morții subite infantile), incidența morții subite scade marcant și rămâne mică pe parcursul copilăriei și al adolescenței. La adolescenți și adulți tineri, incidența MSC este aproximativ 1/100 000/an. Incidența începe să crească la adulții cu vârsta peste 30 de ani, atingând o a doua valoare maximă în intervalul 45-75 ani, când este aproximativ 1-2/1 000/an în populația adultă neselectată. Creșterea vârstei în acest interval este asociată cu mărirea riscului de moarte subită *cardiacă* (**Fig. 29-1A**). În intervalul 1-13 ani, numai unul din cinci decese subite *naturale* au etiologie cardiacă. Între 14 și 21 ani, proporția crește la 30%, iar la vârsta mijlocie și la persoane vârstnice ajunge la 88%.

Femeile și bărbații tineri și de vârstă medie au susceptibilități diferite la MSC, însă diferențele dintre genuri se reduc odată cu avansarea în vârstă. Diferența în ceea ce privește riscul de MSC este paralelă cu diferențele în ceea ce privește riscul asociat cu vârsta pentru alte manifestări ale bolii coronariene (BC) la bărbați și femei. Pe măsură ce diferența dintre genuri pentru manifestările BC se reduce în decadele șase-opt de viață, excesul de risc pentru MSC la bărbați scade progresiv. În ciuda incidenței mai mici la femeile tinere, factorii de risc coronarian precum fumat, diabet zaharat, hiperlipidemie și hipertensiune arterială sunt foarte importanți și din acest motiv MSC continuă să fie o problemă clinică și epidemiologică importantă. Incidența MSC în populația afro-americană pare a fi mai mare decât în populația caucaziană; motivele nu au fost identificate.

Factorii genetici contribuie la riscul de MSC. Într-un fel, aceștia contribuie la predispoziția familială pentru BC și la expresia acesteia sub forma sindroamelor coronariene acute. Însă există date care sugerează o predispoziție familială la MSC ca formă specifică de expresie a BC. Antecedentele

TABELUL 29-2

STOPUL CARDIAC ȘI MOARTEA SUBITĂ DE CAUZĂ CARDIACĂ

Cauze structurale

- I. Boală coronariană
  - a. Anomalii ale arterelor coronare
    - i. Leziuni aterosclerotice cronice
    - ii. Leziuni acute (active) (plăci care se fisurează, agregare plachetară, tromboză acută)
    - iii. Anatomie anormală a arterelor coronare
  - b. Infarct miocardic
    - i. Vindecat
    - ii. Acut
- II. Hipertrofie miocardică
  - a. Secundară
  - b. Cardiomiopatie hipertrofică
    - i. Obstructivă
    - ii. Neobstructivă
    - III. Cardiomiopatie dilatativă – afectare musculară primară
- IV. Boli inflamatorii și infiltrative
  - a. Miocardită
  - b. Boli inflamatorii neinfecțioase
  - c. Boli infiltrative
  - d. Displazie ventriculară dreaptă
- V. Valvulopatii cardiace
- VI. Anomalii electrofiziologice structurale
  - a. Sindrom Wolff-Parkinson-White (căi de conducere anormale)
  - b. Boala sistemului de conducere
- VII. Boli ereditare care afectează structuri moleculare și se asociază cu anomalii electrofiziologice (de exemplu, sindrom de QT lung congenital, sindrom Brugada)

Factori funcționali agravanți

- I. Modificări ale fluxului sangvin coronarian
  - a. Ischemie tranzitorie
  - b. Ischemie după reperfuzie
- II. Stări cu debit cardiac scăzut
  - a. Insuficiență cardiacă
    - i. Cronică
    - ii. Decompensare acută
  - b. Șoc
- III. Anomalii metabolice sistemice
  - a. Tulburări electrolitice (de exemplu, hipokaliemie)
  - b. Hipoxemie, acidoză
- IV. Tulburări neurofiziologice
  - a. Fluctuații autonome: centrale, neurale, umorale
  - b. Tulburări funcționale ale receptorilor
- V. Răspunsuri toxice
  - a. Efecte proaritmice ale medicamentelor
  - b. Toxine cardiace (de exemplu, cocaină, intoxicație cu digitală)
  - c. Interacțiuni medicamentoase

familiale puternice de MSC ca eveniment coronarian inițial măresc probabilitatea de expresie similară la descendenți. În unele sindroame, precum cardiomiopatia hipertrofică, sindromul de interval QT lung congenital, displazia ventriculară dreaptă și sindromul de bloc de ramură și supradenivelare

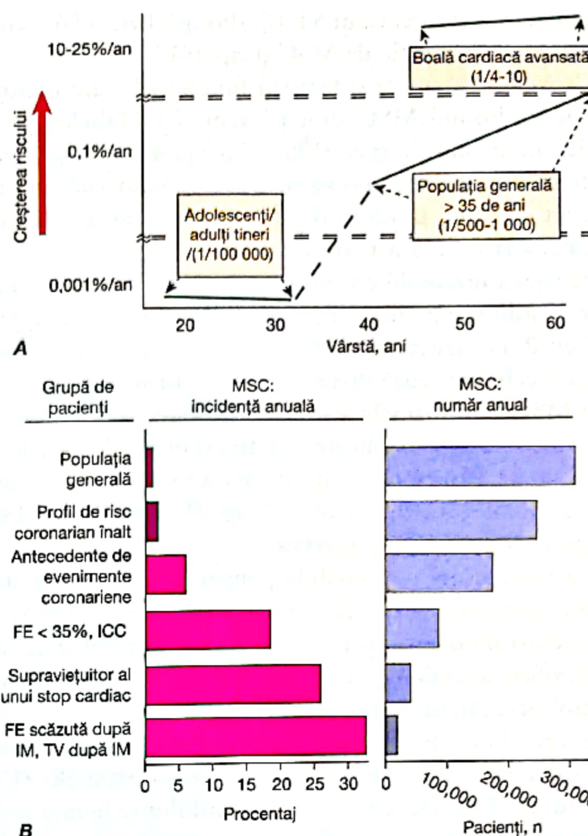


FIGURA 29-1

***Imaginea A* ilustrează riscul dependent de vârstă pentru MSC.** În populația generală cu vârsta > 35 ani, riscul de MSC este 0,1-0,2%/an (1/500-1 000 de indivizi). În populația generală de adolescenți și adulți mai tineri de 30 de ani, riscul global de MSC este 1/100 000/an, sau 0,001%/an. Riscul de MSC crește dramatic după vârsta de 35 de ani. Rata de creștere cea mai mare se înregistrează între 40 și 65 ani (axa verticală este întreruptă). La pacienți > 30 ani cu afecțiuni cardiace structurale avansate și markeri de risc înalt pentru stop cardiac, riscul depășește 25%/an și creșterea odată cu vârsta nu este atât de pronunțată. ***Imaginea B* ilustrează incidența MSC la subgrupe populaționale** și raportul dintre numărul total de evenimente pe an și incidență. Sunt prezentate aproximări ale valorilor incidenței pe subgrupe și subpopulațiile pe baza cărora acestea au fost obținute. Aproximativ 50% dintre toate decesele cardiace sunt subite și neașteptate. Triunghiul incidenței din partea stângă („Procentaj/An") indică procentajul aproximativ de decese subite și non-subite pentru fiecare subgrupă populațională indicată, care variază de la valorile cele mai mici în rândul populațiilor de adulți neselectate (0,1-2%/an) până la valorile cele mai mari la pacienții cu TV sau FV apărută în perioada de convalescență după IM (aproximativ 50%/an). Triunghiul din dreapta indică numărul total de evenimente per an în fiecare dintre aceste grupe, spre a reflecta incidența în contextul dimensiunii subgrupelor populaționale. Categoriile de risc identifică cel mai mic număr de evenimente anuale totale, iar categoria cu incidența cea mai mică este responsabilă pentru cel mai mare număr de evenimente per an. FE, fracție de ejecție; TV, tahicardie ventriculară; FV, fibrilație ventriculară; IM, infarct miocardic. *[După R.J. Myerburg et al, Circulation 85(Suppl 1):2, 1992. Reprodus cu permisiunea American Heart Association.]*

neischemică a segmentului ST (sindromul Brugada), există un risc ereditar specific de MSC (Cap. 16).

Cauzele structurale și factorii funcționali care contribuie la sindromul MSC sunt prezentați în Tabelul 29-2. Pe plan mondial și în special în culturile vestice, cardiopatia aterosclerotică este anomalia structurală asociată cel mai frecvent cu MSC la adulți de vârstă medie sau mai vârstnici. Până la 80% din toate cazurile de MSC din Statele Unite sunt cauzate de consecințele aterosclerozei coronariene. Cardiomiopatiile (dilatativă și hipertrofică, împreună; Cap. 21) cauzează alte 10-15% dintre cazurile de MSC, iar toate celelalte cauze diverse produc numai 5-10% dintre toate MSC. Sindroamele aritmice ereditare (vezi mai sus și Tabelul 29-2) sunt implicate mai frecvent la adolescenți și adulți tineri. Pentru unele dintre aceste sindroame – cum ar fi cardiomiopatia hipertrofică (Cap. 21) – riscul de MSC începe să crească după pubertate.

Ca mecanisme responsabile pentru tranziția de la stabilitate către instabilitate electrofiziologică au fost implicate ischemia tranzitorie la nivelul unei regiuni fibrozate sau hipertrofiate a cordului, tulburările hemodinamice și hidroelectrolitice, fluctuațiile activității sistemului nervos autonom și modificările electrofiziologice tranzitorii cauzate de medicamente și de alte substanțe chimice (de exemplu, efect proaritmic). În plus, reperfuzia miocardului ischemic poate cauza instabilitate electrofiziologică tranzitorie și aritmii.

PATOLOGIE

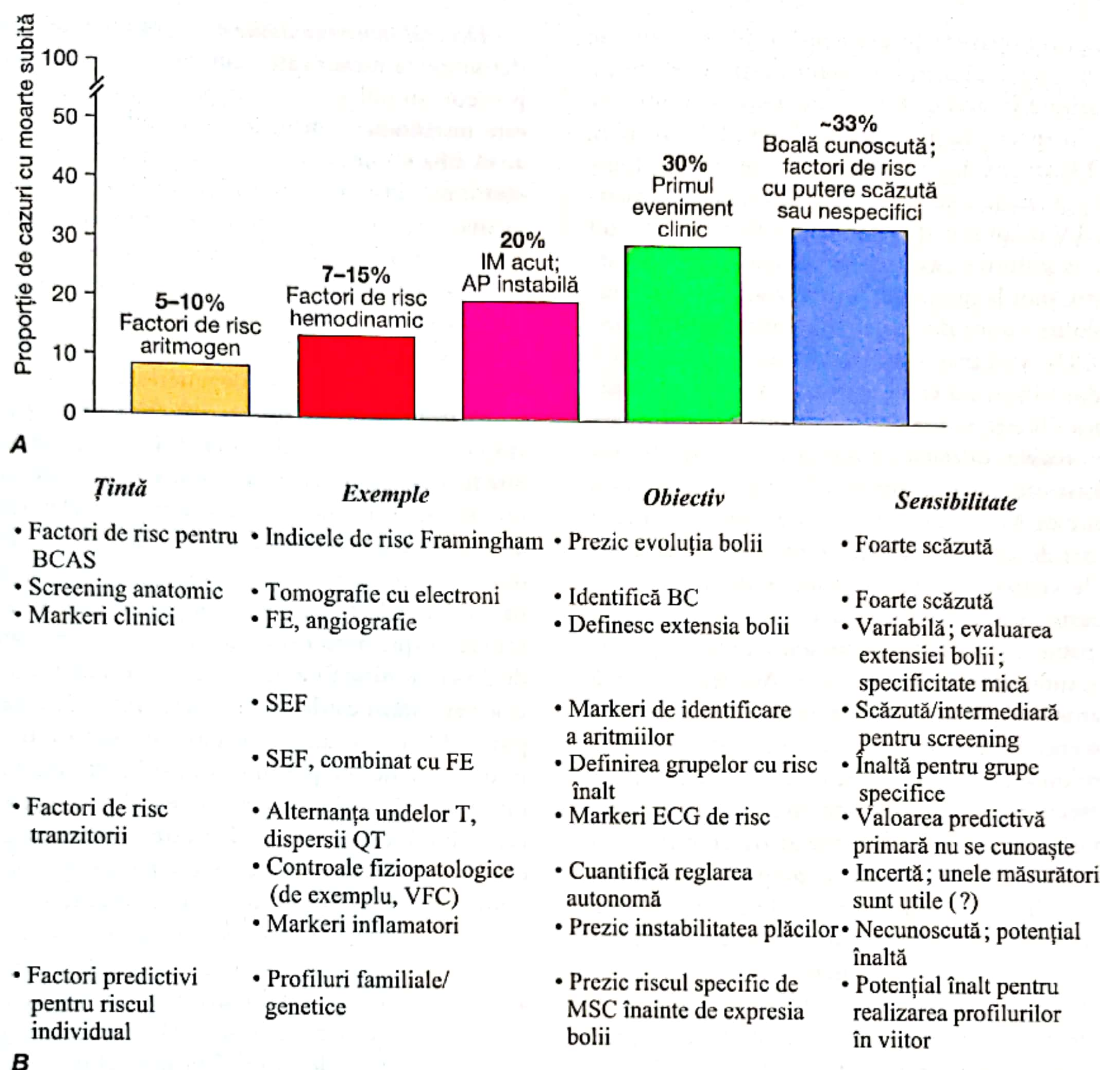
Datele provenite din examinările postmortem ale victimelor MSC sunt similare cu observațiile clinice asupra prevalenței BC ca factor etiologic structural major. Peste 80% din victimele MSC au modificări patologice de BC. Descrierea patologică include adeseori o combinație între ateroscleroză extensivă veche a arterelor coronare epicardice și leziuni coronariene instabile, care includ diverse combinații între plăci fisurate sau rupte, agregate plachetare, hemoragie și/sau tromboză. Până la 70-75% dintre bărbații afectați de moarte subită au IM preexistente vindecate, în timp ce numai 20-30% au IM acute recente, în ciuda prevalenței plăcilor instabile și trombilor. Aceste din urmă modificări sugerează ischemia tranzitorie ca mecanism inițiator. Hipertrofia ventriculară stângă (VS) regională și globală coexistă adeseori cu zone de IM vechi.

PREZICEREA ȘI PREVENIREA STOPULUI CARDIAC ȘI A MORȚII SUBITE DE CAUZĂ CARDIACĂ

MSC este responsabilă pentru aproximativ jumătate din totalul deceselor de cauză cardiovasculară. După cum este ilustrat în **Figura 29-1B**, subgrupele populaționale cu risc foarte înalt reprezintă categorii mult mai focalizate („procentaj per an") pentru prezicerea stopului cardiac sau a MSC; însă impactul acestor subgrupe asupra problemei generale a MSC – indicat prin numărul absolut de evenimente („evenimente per an") este relativ mic. Condițiile pentru realizarea unui impact populațional major sunt prevenirea eficace a bolilor subiacente și/sau noi dovezi epidemiologice care să permită identificarea cu precizie mai mare a subgrupelor cu risc specific din cadrul populației generale.

Alături de răspunsurile intenționate a combate stopul cardiac, strategiile pentru prezicerea și prevenirea MSC sunt clasate ca primare și secundare. *Profilaxia primară*, după cum a fost definită în diverse studii clinice care au evaluat eficacitatea defibrilatoarelor implantabile, se referă la încercările de identificare a pacienților cu risc specific pentru MSC și de inițiere a măsurilor preventive. *Profilaxia secundară* se referă la măsurile luate pentru a preveni stopul cardiac recurent sau decesul la indivizi care au supraviețuit unui stop cardiac. Strategiile de profilaxie primară folosite în prezent depind de magnitudinea riscului în cadrul diferitelor subgrupe populaționale. Deoarece incidența anuală a MSC în populația neselectată de indivizi adulți este numai 1-2/1 000/an (Fig. 29-1), iar > 30% dintre toate MSC secundare bolii coronariene reprezintă prima manifestare clinică a bolii (**Fig. 29-2A**), singurele strategii practice sunt identificarea indivizilor cu risc crescut de BC și controlul factorilor de risc (**Fig. 29-2B**). Factorii de risc cu efectul cel mai mare pe termen lung sunt: vârsta, fumatul, nivelul seric crescut de colesterol, diabetul zaharat, hipertensiunea arterială, hipertrofia VS și anomaliile electrocardiografice (ECG) nespecifice. Pe lista factorilor de risc au fost adăugați și markerii de inflamație (de exemplu, nivelul proteinei C reactive) care prezic riscul de destabilizare a plăcii. Prezența a multipli factori de risc mărește progresiv incidența, însă nu suficient de mult și nu îndeajuns de specific pentru a justifica folosirea unor terapii direcționate împotriva unor aritmii potențial fatale (Fig. 29-1A). Însă studii recente oferă speranța ca markerii genetici pentru un risc specific să fie identificați. Aceste studii sugerează faptul că antecedentele familiale de MSC asociată cu sindroame coronariene acute indică o probabilitate crescută de producere a unui stop cardiac ca primă manifestare a bolii coronariene la rude de gradul întâi ale pacienților afectați.

După identificarea bolii coronariene la un pacient, devin disponibile strategii suplimentare pentru evaluarea gradului de risc (Fig. 29-2B), însă majoritatea MSC se produc în populațiile neselectate mari și nu în subgrupele specifice cu risc înalt care devin evidente în populațiile cu afecțiuni cardiace confirmate (a se compara „evenimente per an" cu „procentaj per an" în Fig. 29-1B). În majoritatea situațiilor cu risc înalt, în special în cele considerate evenimente cardiovasculare recente majore (de exemplu, IM, insuficiență cardiacă debutată recent, supraviețuire după stop cardiac în afara spitalului), riscul de deces este maxim în primele 6-18 luni și apoi scade către valoarea de bază pentru boala respectivă și rămâne constant la acest nivel. Însă multe dintre decesele precoce sunt non-subite, fapt care „diluează" beneficiul potențial al strategiilor orientate în mod specific către MSC. Prin urmare, chiar dacă terapia cu beta-blocante după un IM aduce beneficii detectabile pentru riscul de MSC precoce și mortalitate non-subită, beneficiul folosirii ICD la scurt timp după un IM, în ceea ce privește mortalitatea globală, nu a fost demonstrat.



Țintă	*Exemple*	*Obiectiv*	*Sensibilitate*
• Factori de risc pentru BCAS	• Indicele de risc Framingham	• Prezic evoluția bolii	• Foarte scăzută
• Screening anatomic	• Tomografie cu electroni	• Identifică BC	• Foarte scăzută
• Markeri clinici	• FE, angiografie	• Definesc extensia bolii	• Variabilă; evaluarea extensiei bolii; specificitate mică
	• SEF	• Markeri de identificare a aritmiilor	• Scăzută/intermediară pentru screening
	• SEF, combinat cu FE	• Definirea grupelor cu risc înalt	• Înaltă pentru grupe specifice
• Factori de risc tranzitorii	• Alternanța undelor T, dispersii QT	• Markeri ECG de risc	• Valoarea predictivă primară nu se cunoaște
	• Controale fiziopatologice (de exemplu, VFC)	• Cuantifică reglarea autonomă	• Incertă; unele măsurători sunt utile (?)
	• Markeri inflamatori	• Prezic instabilitatea plăcilor	• Necunoscută; potențial înaltă
• Factori predictivi pentru riscul individual	• Profiluri familiale/genetice	• Prezic riscul specific de MSC înainte de expresia bolii	• Potențial înalt pentru realizarea profilurilor în viitor

B

FIGURA 29-2
Subgrupe populaționale, factori predictivi ai riscului și distribuția morților subite cardiace (MSC) în funcție de circumstanțele clinice. ***A***. Subgrupa care include persoane având aritmii cu risc înalt, asociate cu fracție de ejecție (FE) scăzută este o categorie cu risc înalt de MSC, însă include < 10% din totalul cazurilor de MSC atribuibile bolii coronariene. Prin contrast, aproape două treimi dintre victimele MSC se prezintă cu MSC ca prima și singura manifestare a bolii subiacente sau au boală cunoscută, dar sunt considerate a fi la risc relativ scăzut din cauza absenței factorilor de risc. ***B***. Realizarea unui profil al riscului pentru prezicerea și prevenirea MSC este dificilă. Numărul absolut cel mai mare de evenimente se înregistrează în populația generală care are factori de risc pentru boală coronariană sau o formă de boală care nu asociază un risc înalt. Din această cauză, sensibilitatea de prezicere și prevenire a MSC este scăzută. Noi abordări care includ modelarea epidemiologică a factorilor de risc tranzitorii și metode de prezicere a riscului individual oferă speranța ca în viitor sensibilitatea să crească. AP, angină pectorală; BCAS, boală cardiacă aterosclerotică; BC, boală coronariană; SEF, studiu electrofiziologic; VFC, variabilitate a frecvenței cardiace. *(După Myerburg, reprodus cu permisiune.)*

La bolnavii în faza acută, de convalescență sau cronică a IM (Cap. 35) pot fi identificate subgrupe cu risc absolut înalt pentru MSC. În cursul fazei acute, riscul potențial de stop cardiac în primele 48 ore de la debutul manifestărilor poate ajunge la 15%, ceea ce evidențiază importanța ca pacienții să reacționeze prompt când apar simptomele. Însă cei care supraviețuiesc unui episod de FV produs în faza acută nu continuă să fie la risc pentru stop cardiac recurent în raport cu momentul producerii episodului respectiv. În faza de convalescență după IM (între 3 zile și aproximativ 6 săptămâni), un episod de TV sau FV, asociat unui infarct extins, prezice un risc de mortalitate naturală de până la 50% la 12 luni. Cel puțin 50% dintre decese sunt subite. Tehnicile de intervenție agresivă pot scădea acest risc.

După trecerea la faza cronică a IM, riscul pe termen lung pentru mortalitatea totală prin MSC este prezis de mai mulți factori (Fig. 29-2B). Cel mai important factor pentru MSC și deces non-subit este extensia leziunilor miocardice produse de IM acut. Aceasta se măsoară în funcție de magnitudinea reducerii fracției de ejecție (FE), a capacității

functionale și/sau apariția insuficienței cardiace. Diverse studii au demonstrat că aritmiile ventriculare identificate prin monitorizare în ambulatoriu contribuie semnificativ la acest risc, în special la pacienții cu FE < 40%. În plus, declanșarea TV sau FV în cursul studiilor electrofiziologice la pacienții cu aritmii ventriculare [extrasistole ventriculare (ESV) și TV nesusținută] și FE < 35-40% reprezintă un factor predictiv puternic pentru MSC. Pacienții din această subcategorie sunt la momentul actual luați în considerare pentru folosirea unor defibrilatoare/cardiovertoare implantabile (ICD) (vezi mai jos). Riscul scade mult dacă FE este > 40% după IM și nu există aritmii, dar totodată rămâne ridicat dacă FE este < 30% chiar și în absența aritmiilor.

Cardiomiopatiile (dilatativă și hipertrofică, Cap. 21) reprezintă a doua categorie ca frecvență (după BC) de boli asociate cu risc de MSC (Tabelul 29-2). Au fost identificați anumiți factori de risc, în mare parte asociați cu extensia bolii, aritmiile ventriculare și simptomele de aritmie (de exemplu, sincopă neexplicată). Cauze mai rare de MSC sunt: valvulopatiile cardiace (în special aortice) și afecțiunile inflamatorii și infiltrative ale miocardului. Acestea din urmă includ miocardită virală, sarcoidoză și amiloidoză.

La adolescenți și adulți tineri, afecțiuni ereditare rare – cum ar fi cardiomiopatie hipertrofică, sindroamele congenitale de interval QT lung, displazia ventriculară dreaptă și sindromul Brugada – au beneficiat de atenție, fiind cauze importante de MSC datorită progreselor genetice și capacității de a identifica o parte dintre indivizii la risc înainte de producerea unui eveniment fatal. Subgrupa de atleți tineri de competiție a beneficiat de atenție specială. Incidența MSC la atleți pare a fi mai mare decât în populația generală de adolescenți și adulți tineri, ajungând probabil până la 1/75 000. Cardiomiopatia hipertrofică (Cap. 21) este cea mai importantă cauză în Statele Unite, spre deosebire de Italia, unde programe de screening mai intense permit identificarea victimelor potențiale din populația de atleți.

Strategiile de *profilaxie secundară* se aplică victimelor care supraviețuiesc în urma unui stop cardiac neasociat cu IM acut sau cu risc tranzitoriu crescut de MSC (de exemplu, expunere la droguri, tulburări electrolitice corectabile). Boala coronariană multivasculară, cardiomiopatia dilatativă cu FE < 40%, prezența de aritmii potențial fatale cu sindroame de QT lung ori displazia ventriculară prezic un risc de recurență a MSC sau stop cardiac la 1-2 ani de până la 30% în absența unor intervenții specifice (vezi mai jos).

CARACTERISTICI CLINICE ALE STOPULUI CARDIAC

PRODROM, DEBUT, OPRIRE, DECES

MSC poate fi anunțată timp de zile, săptămâni sau luni de agravarea anginei, a dispneei, a palpitațiilor, a fatigabilității și a altor acuze nespecifice. Însă aceste *acuze prodromale* sunt predictive în general pentru orice eveniment cardiac major, nefiind specifice pentru MSC.

Debutul tranziției clinice care conduce la stop cardiac se definește ca modificare acută a stării cardiovasculare care precede stopul cardiac cu până la o oră. Când debutul este instantaneu sau brusc, probabilitatea ca stopul cardiac să aibă etiologie cardiacă este > 95%. Înregistrări ECG continue obținute în mod întâmplător la debutul stopului cardiac arată în mod consecvent modificări ale activității electrice cardiace în minutele sau orele dinaintea evenimentului. Există tendința de creștere a frecvenței cardiace și de evoluție a ESV avansate. Majoritatea stopurilor cardiace cauzate de FV debutează cu un episod de TV susținută sau nesusținută care apoi degenerează în FV.

Probabilitatea de resuscitare cu succes a pacienților cu stop cardiac depinde de intervalul dintre debut și inițierea eforturilor de resuscitare, contextul în care apare evenimentul, mecanismul (FV, TV, activitate electrică fără puls, asistolă) și starea clinică a pacientului înainte de stopul cardiac. Șansele de reluare a circulației și de supraviețuire în urma defibrilării scad liniar în primele 10 minute. După 5 minute, supraviețuirea în afara spitalului nu este mai mare de 25-30%. Situațiile în care este posibilă inițierea promptă a resuscitării cardio-pulmonare (RCP), cu defibrilare rapidă a FV, oferă șanse mai bune de succes. Însă rezultatul în unitățile de terapie intensivă și în alte medii spitalicești este puternic influențat de starea clinică anterioară a pacientului. Rezultatul imediat este bun în caz de stop cardiac apărut într-o unitate de terapie intensivă, în prezența unui eveniment cardiac acut sau a unei tulburări metabolice tranzitorii, însă supraviețuirea pacienților cu afectare cardiacă cronică mult avansată sau cu afecțiuni non-cardiace avansate (de exemplu, insuficiență renală, pneumonie, sepsis, diabet, cancer) este scăzută și rata de succes în spital nu este mai mare decât în afara spitalului.

Succesul resuscitării inițiale și supraviețuirea până la externare după un stop cardiac produs în afara spitalului depind în mare măsură de mecanismul evenimentului. Prognosticul este cel mai bun când mecanismul este TV; pe locul doi ca rată de succes este FV, iar asistola și PEA se asociază cu prognostic foarte rezervat. Vârsta avansată influențează de asemenea în mod negativ șansele de reușită a resuscitării.

Progresia către moartea biologică se realizează în funcție de mecanismul stopului cardiac și de durata întârzierii înainte de intervenții. FV sau asistola pentru care nu s-a realizat RCP în primele 4-6 minute au prognostic rezervat chiar dacă defibrilarea este reușită, din cauza leziunilor cerebrale care se produc; există puțini supraviețuitori printre pacienții care nu au beneficiat de suport vital în primele 8 minute de la debut. Rezultatele sunt mai bune dacă există intervenții din partea unor persoane care nu sunt cadre medicale (susținere elementară a vieții – vezi mai jos) înainte de intervențiile definitive (susținere avansată a vieții), iar prognosticul este și mai bun dacă se practică defibrilare precoce. În privința acestei din urmă măsuri, evaluările realizate în urma distribuirii unor defibrilatoare externe automate (AED, *automated external defibrillators*) în comunități (de exemplu, vehicule de poliție, clădiri mari, aeroporturi,

funcționale și/sau apariția insuficienței cardiace. Diverse studii au demonstrat că aritmiile ventriculare identificate prin monitorizare în ambulatoriu contribuie semnificativ la acest risc, în special la pacienții cu FE < 40%. În plus, declanșarea TV sau FV în cursul studiilor electrofiziologice la pacienții cu aritmii ventriculare [extrasistole ventriculare (ESV) și TV nesusținută] și FE < 35-40% reprezintă un factor predictiv puternic pentru MSC. Pacienții din această subcategorie sunt la momentul actual luați în considerare pentru folosirea unor defibrilatoare/cardiovertoare implantabile (ICD) (vezi mai jos). Riscul scade mult dacă FE este > 40% după IM și nu există aritmii, dar totodată rămâne ridicat dacă FE este < 30% chiar și în absența aritmiilor.

Cardiomiopatiile (dilatativă și hipertrofică, Cap. 21) reprezintă a doua categorie ca frecvență (după BC) de boli asociate cu risc de MSC (Tabelul 29-2). Au fost identificați anumiți factori de risc, în mare parte asociați cu extensia bolii, aritmiile ventriculare și simptomele de aritmie (de exemplu, sincopă neexplicată). Cauze mai rare de MSC sunt: valvulopatiile cardiace (în special aortice) și afecțiunile inflamatorii și infiltrative ale miocardului. Acestea din urmă includ miocardită virală, sarcoidoză și amiloidoză.

La adolescenți și adulți tineri, afecțiuni ereditare rare – cum ar fi cardiomiopatie hipertrofică, sindroamele congenitale de interval QT lung, displazia ventriculară dreaptă și sindromul Brugada – au beneficiat de atenție, fiind cauze importante de MSC datorită progreselor geneticii și capacității de a identifica o parte dintre indivizii la risc înainte de producerea unui eveniment fatal. Subgrupa de atleți tineri de competiție a beneficiat de atenție specială. Incidența MSC la atleți pare a fi mai mare decât în populația generală de adolescenți și adulți tineri, ajungând probabil până la 1/75 000. Cardiomiopatia hipertrofică (Cap. 21) este cea mai importantă cauză în Statele Unite, spre deosebire de Italia, unde programe de screening mai intense permit identificarea victimelor potențiale din populația de atleți.

Strategiile de *profilaxie secundară* se aplică victimelor care supraviețuiesc în urma unui stop cardiac neasociat cu IM acut sau cu risc tranzitoriu crescut de MSC (de exemplu, expunere la droguri, tulburări electrolitice corectabile). Boala coronariană multivasculară, cardiomiopatia dilatativă cu FE < 40%, prezența de aritmii potențial fatale cu sindroame de QT lung ori displazia ventriculară prezic un risc de recurență a MSC sau stop cardiac la 1-2 ani de până la 30% în absența unor intervenții specifice (vezi mai jos).

CARACTERISTICI CLINICE ALE STOPULUI CARDIAC

PRODROM, DEBUT, OPRIRE, DECES

MSC poate fi anunțată timp de zile, săptămâni sau luni de agravarea anginei, a dispneei, a palpitațiilor, a fatigabilității și a altor acuze nespecifice. Însă aceste *acuze prodromale* sunt predictive în general pentru orice eveniment cardiac major, nefiind specifice pentru MSC.

Debutul tranziției clinice care conduce la stop cardiac se definește ca modificare acută a stării cardiovasculare care precede stopul cardiac cu până la o oră. Când debutul este instantaneu sau brusc, probabilitatea ca stopul cardiac să aibă etiologie cardiacă este > 95%. Înregistrări ECG continue obținute în mod întâmplător la debutul stopului cardiac arată în mod consecvent modificări ale activității electrice cardiace în minutele sau orele dinaintea evenimentului. Există tendința de creștere a frecvenței cardiace și de evoluție a ESV avansate. Majoritatea stopurilor cardiace cauzate de FV debutează cu un episod de TV susținută sau nesusținută care apoi degenerează în FV.

Probabilitatea de resuscitare cu succes a pacienților cu stop cardiac depinde de intervalul dintre debut și inițierea eforturilor de resuscitare, contextul în care apare evenimentul, mecanismul (FV, TV, activitate electrică fără puls, asistolă) și starea clinică a pacientului înainte de stopul cardiac. Șansele de reluare a circulației și de supraviețuire în urma defibrilării scad liniar în primele 10 minute. După 5 minute, supraviețuirea în afara spitalului nu este mai mare de 25-30%. Situațiile în care este posibilă inițierea promptă a resuscitării cardio-pulmonare (RCP), cu defibrilare rapidă a FV, oferă șanse mai bune de succes. Însă rezultatul în unitățile de terapie intensivă și în alte medii spitalicești este puternic influențat de starea clinică anterioară a pacientului. Rezultatul imediat este bun în caz de stop cardiac apărut într-o unitate de terapie intensivă, în prezența unui eveniment cardiac acut sau a unei tulburări metabolice tranzitorii, însă supraviețuirea pacienților cu afectare cardiacă cronică mult avansată sau cu afecțiuni non-cardiace avansate (de exemplu, insuficiență renală, pneumonie, sepsis, diabet, cancer) este scăzută și rata de succes în spital nu este mai mare decât în afara spitalului.

Succesul resuscitării inițiale și supraviețuirea până la externare după un stop cardiac produs în afara spitalului depind în mare măsură de mecanismul evenimentului. Prognosticul este cel mai bun când mecanismul este TV; pe locul doi ca rată de succes este FV, iar asistola și PEA se asociază cu prognostic foarte rezervat. Vârsta avansată influențează de asemenea în mod negativ șansele de reușită a resuscitării.

Progresia către moartea biologică se realizează în funcție de mecanismul stopului cardiac și de durata întârzierii înainte de intervenții. FV sau asistola pentru care nu s-a realizat RCP în primele 4-6 minute au prognostic rezervat chiar dacă defibrilarea este reușită, din cauza leziunilor cerebrale care se produc; există puțini supraviețuitori printre pacienții care nu au beneficiat de suport vital în primele 8 minute de la debut. Rezultatele sunt mai bune dacă există intervenții din partea unor persoane care nu sunt cadre medicale (susținere elementară a vieții – vezi mai jos) înainte de intervențiile definitive (susținere avansată a vieții), iar prognosticul este și mai bun dacă se practică defibrilare precoce. În privința acestei din urmă măsuri, evaluările realizate în urma distribuirii unor defibrilatoare externe automate (AED, *automated external defibrilators*) în comunități (de exemplu, vehicule de poliție, clădiri mari, aeroporturi,

stadioane) încep să genereze date încurajatoare. Distribuirea acestor dispozitive pe o scară tot mai mare trebuie încurajată.

Decesul în cursul spitalizării după resuscitarea cu succes a unui stop cardiac depinde în mare măsură de severitatea leziunilor sistemului nervos central. Encefalopatia anoxică și infecțiile ulterioare asociate cu suportul respirator prelungit cauzează 60% dintre decese. Stările de debit cardiac scăzut care nu răspund la intervenții specifice cauzează alte 30% dintre decese. Aritmiile recurente reprezintă cauza cea mai rară de deces, producând numai 10% dintre decesele intraspitalicești.

În contextul unui IM acut (Cap. 35), este important să se diferențieze între stopul cardiac primar și cel secundar. *Stopul cardiac primar* este cel produs în absența instabilității hemodinamice, iar stopul cardiac secundar apare la pacienți la care tulburările hemodinamice domină tabloul clinic înainte de oprirea activității cardiace. Rata de succes pentru resuscitarea imediată în cazul stopului cardiac primar produs în cursul unui IM acut, în condiții de monitorizare, se apropie de 100%. Prin contrast, până la 70% dintre pacienții cu stop cardiac secundar mor imediat sau în cursul aceleiași spitalizări.

℞ Tratament: STOPUL CARDIAC

Un individ care se prăbușește brusc este tratat în cinci etape: (1) răspunsul inițial și susținerea elementară a vieții, (2) defibrilarea într-un spațiu public (dacă este disponibilă), (3) susținerea avansată a vieții, (4) îngrijirile după resuscitare și (5) tratamentul pe termen lung. Răspunsul inițial, care include susținerea elementară a vieții și defibrilarea, poate fi realizat de medici, asistente, personal paramedical și alte persoane antrenate în acest sens. Expertiza necesară devine tot mai complexă pe măsură ce pacientul progresează prin stadiile următoare, și anume susținere avansată a vieții, îngrijiri după resuscitare și tratament pe termen lung.

RĂSPUNSUL INIȚIAL ȘI SUSȚINEREA ELEMENTARĂ A VIEȚII Evaluarea inițială confirmă dacă evenimentul este într-adevăr cauzat de un stop cardiac. Evaluarea stării de conștiență, a mișcărilor respiratorii, a colorației tegumentului și a prezenței sau absenței pulsurilor la nivelul arterelor carotidă sau femurală permite să se stabilească prompt dacă s-a produs un stop cardiac potențial fatal. Nu se mai recomandă ca indivizii care nu au pregătire medicală să verifice pulsul pacientului. Imediat ce un stop cardiac este suspectat, confirmat sau chiar urmează a se produce, apelarea unui sistem de salvare de urgență (de exemplu, 112) este prioritatea principală. Odată cu instalarea de AED care sunt ușor de folosit chiar și de persoane obișnuite, o linie suplimentară de răspuns a evoluat (vezi mai jos).

Mișcările respiratorii agonice persistă încă puțin timp după stopul cardiac, însă este importantă observarea atentă în caz de stridor sever cu puls persistent, deoarece acest tablou clinic poate indica aspirarea unui corp străin sau aliment. În aceste situații, efectuarea manevrei Heimlich (vezi mai jos) poate mobiliza corpul obstruant. O lovitură precordială administrată ferm cu pumnul strâns la unirea între treimile medie și inferioară ale sternului poate uneori opri TV sau FV, dar există temeri în legătură cu convertirea TV la FV. Prin urmare, folosirea loviturii precordiale se recomandă în cadrul susținerii avansate a vieții, când există posibilitatea de monitorizare și de efectuare a defibrilării. Această aplicare conservatoare a tehnicii rămâne controversată.

A treia acțiune în cursul răspunsului inițial este eliberarea căilor respiratorii. Capul este înclinat pe spate și bărbia ridicată, astfel încât orofaringele să poată fi explorat în vederea curățării pasajului respirator. Protezele și corpii străini se îndepărtează, iar manevra Heimlich trebuie efectuată dacă există motive de a suspecta fixarea unui corp străin la nivelul orofaringelui. Dacă se consideră că stopul cardiac a fost cauzat de un stop respirator, o a doua lovitură precordială se aplică după eliberarea căilor respiratorii.

Susținerea elementară a vieții, cunoscută mai bine sub denumirea de RCP, are ca obiectiv menținerea perfuziei organelor până la realizarea unor intervenții definitive. Elementele RCP sunt asigurarea ventilației pulmonare și compresiunile toracice. Dacă nu este imediat disponibil un echipament de salvare specific (de exemplu, canulă orofaringiană, dispozitive de obturare a esofagului, balon de ventilație cu mască), se poate practica respirație gură la gură. Tehnicile de ventilație convenționale folosite în cursul RCP realizate de un singur individ presupun două insuflări pulmonare succesive la fiecare 30 de compresiuni toracice.

Practicarea compresiunilor toracice este bazată pe presupunerea conform căreia aceste compresiuni îi permit inimii să își mențină funcția de pompă prin umplerea și evacuarea secvențială a cavităților sale, în timp ce valvele permit circulația unidirecțională a sângelui. Una dintre palme se plasează în partea inferioară a sternului, iar podul celeilalte palme se sprijină pe fața dorsală a primei mâini. Sternul se comprimă ținând mâinile drepte, cu o frecvență de aproximativ 100/minut. Trebuie aplicată suficientă forță pentru a comprima sternul 4-5 cm, după care relaxarea se face brusc.

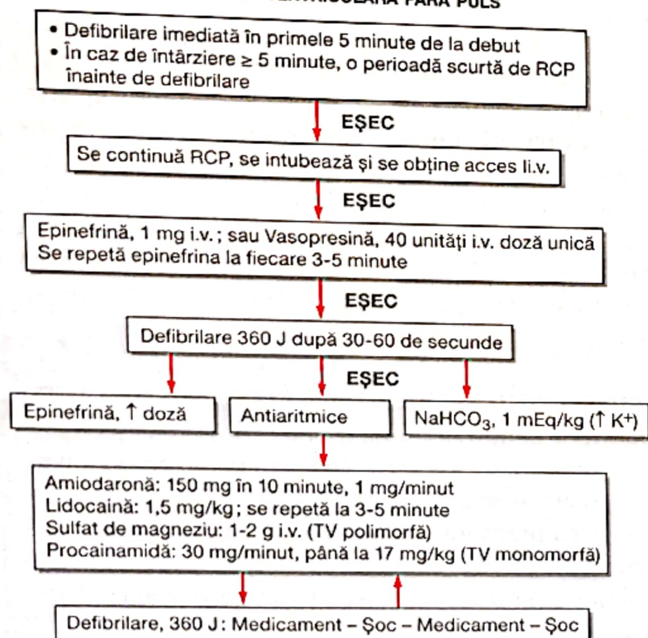
DEFIBRILAREA EXTERNĂ AUTOMATĂ (AED) Dispozitivele pentru AED sunt ușor de folosit chiar și de persoane fără pregătire medicală, cum ar fi pompieri, agenți de poliție, șoferi de ambulanță, paznici instruiți în acest sens și persoane cu pregătire minimă sau chiar complet nepregătite. Acest progres a introdus un alt nivel de răspuns în paradigma tratamentului pentru stopul cardiac. Numeroase studii au arătat că folosirea AED mărește rata supraviețuirii după stop cardiac. Această strategie se bazează pe scurtarea timpului până la prima încercare de defibrilare, în timp ce se așteaptă sosirea suportului vital avansat.

SUSȚINEREA AVANSATĂ A VIEȚII Aceasta are ca obiectiv obținerea unei ventilații adecvate, controlul aritmiilor cardiace, stabilizarea presiunii sangvine și a debitului

cardiac și restaurarea perfuziei organelor. Activitățile efectuate pentru atingerea acestor obiective includ (1) defibrilare/cardioversie și/sau stimulare, (2) intubare endotraheală și (3) prinderea unei linii venoase. Viteza de aplicare a defibrilării/cardioversiei reprezintă un element important pentru succesul resuscitării, prin restaurarea circulației spontane și protecția sistemului nervos central. Defibrilarea imediată ar trebui să preceadă intubarea și inserția unei linii venoase; RCP trebuie efectuată în timp ce defibrilatorul se încarcă. Un șoc de cel puțin 300 J ar trebui administrat imediat ce se stabilește diagnosticul de FV sau TV. Dacă șocul inițial nu este eficace pentru abolirea TV sau FV se recomandă șocuri adiționale cu până la maxim 360 J, dar la momentul actual se recomandă ca între șocuri să se efectueze RCP timp de 60-90 secunde, dacă șocul inițial nu restaurează un ritm organizat, sau înainte de primul șoc dacă au trecut 5 minute între debutul stopului cardiac și momentul când administrarea unui șoc devine posibilă. După încercările eșuate de defibrilare se administrează epinefrină 1 mg intravenos, iar apoi defibrilarea se repetă. Doza de epinefrină poate fi repetată la intervale de 3-5 minute (**Fig. 29-3A**). Ca alternativă la epinefrină a fost sugerată administrarea de vasopresină (o doză unică de 40 unități i.v.).

Dacă pacientul nu este complet conștient după combaterea stopului cardiac sau dacă primele 2-3 încercări nu sunt reușite, se recomandă intubare promptă, ventilație și analiza gazelor arteriale. Ventilația cu O_2 (sau aer normal dacă O_2 nu este imediat disponibil) ajută la combaterea hipoxemiei și a acidozei. Pacienții care continuă să prezinte acidoză după defibrilare cu succes și intubare ar trebui să primească 1 mEq/kg $NaHCO_3$ inițial și ulterior încă 50% din doză la fiecare 10-15 minute. Însă acest medicament nu ar trebui folosit de rutină.

După încercările inițiale de defibrilare nereușite sau în caz de instabilitate electrică persistentă/recurentă ar trebui inițiat tratamentul antiaritmic. Administrarea intravenoasă de amiodaronă a devenit tratamentul inițial de elecție (150 mg în 10 minute, apoi 1 mg/minut până la 6 ore și ulterior 0,5 mg/minut) (Fig. 29-3A). Pentru stop cardiac cauzat de FV, în prima parte a unui sindrom coronarian acut, ca alternativă se poate administra intravenos o doză bolus de lidocaină 1 mg/kg, care poate fi repetată după 2 minute. Acest medicament poate fi încercat și la pacienții în cazul cărora amiodarona nu este eficace. Procainamida intravenos (doză de încărcare 100 mg/5 minute, până la o doză totală de 500-800 mg, apoi perfuzie continuă cu 2-5 mg/minut) se utilizează rar în acest context, dar poate fi încercată pentru aritmii persistente la pacienți cu stabilitate hemodinamică. Tratamentul intravenos cu gluconat de calciu nu mai este considerat sigur sau necesar pentru administrare



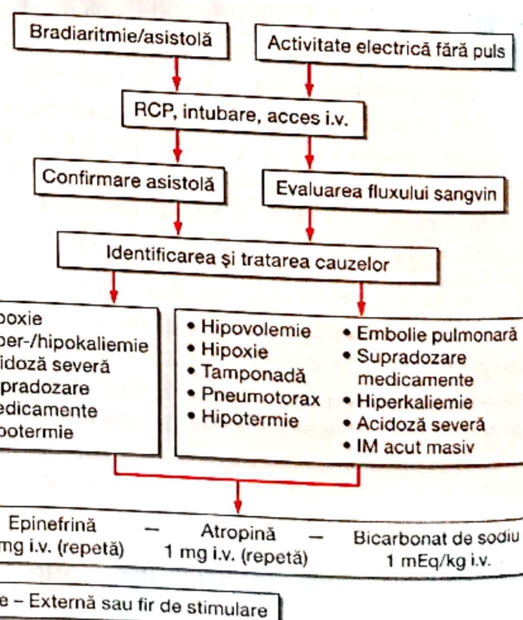


FIGURA 29-3

***A*. Algoritmul pentru fibrilație ventriculară** sau tahicardie ventriculară fără puls începe cu încercări de defibrilare. În caz de eșec, acestea sunt urmate de administrare de epinefrină și apoi medicamente antiaritmice. A se vedea textul pentru detalii. ***B*. Algoritmul pentru bradiaritmie/asistolă** (stânga) sau activitate electrică fără puls (dreapta) este dominat inițial de susținerea continuă a vieții și căutarea cauzelor reversibile. Terapia ulterioară este nespecifică și asociată cu rată de succes mică. Vezi textul pentru detalii. RCP, resuscitare cardio-pulmonară; IM, infarct miocardic.

de rutină. Se foloseşte numai la pacienţi în cazul cărora se cunoaşte că evenimentul declanşator al FV rezistente este hiperkaliemia acută, la cei cu hipocalcemie cunoscută sau la pacienţi care au primit doze toxice de blocante ale canalelor de calciu.

Stopul cardiac secundar bradiaritmiilor sau asistolei se tratează în mod diferit (**Fig. 29-3B**). Pacientul este intubat prompt, RCP se continuă şi se încearcă să se controleze hipoxemia şi acidoza. Epinefrină şi/sau atropină se administrează intravenos sau intracardiac. Există în prezent dispozitive de stimulare externă cu ajutorul cărora se poate încerca stabilirea unui ritm regulat, însă prognosticul este în general rezervat în această formă de stop cardiac, chiar şi în caz de stimulare electrică cu succes. PEA se tratează la fel ca bradiaritmiile, însă prognosticul acesteia este de asemenea rezervat. Singura excepţie este stopul cardiac secundar bradiaritmiei/asistolei produse de obstrucţia căilor respiratorii. Această formă de stop cardiac răspunde prompt la îndepărtarea corpilor străini prin manevra Heimlich sau – la pacienţi spitalizaţi – prin intubare şi aspiraţie a secreţiilor care blochează căile respiratorii.

ÎNGRIJIREA DUPĂ RESUSCITARE Această fază a tratamentului este determinată de contextul clinic în care se produce stopul cardiac. FV primară la un pacient cu IM acut (Cap. 35) răspunde în general foarte bine la tehnicile de susţinere a vieţii şi este uşor de controlat după evenimentul iniţial. La pacienţi spitalizaţi, susţinerea respiratorie nu este de obicei necesară sau este necesară doar pentru scurt timp, iar parametrii hemodinamici se stabilizează prompt după defibrilare sau cardioversie. În FV secundară, la un pacient cu IM acut (acele evenimente în care anomaliile hemodinamice predispun la aritmii potenţial fatale), eforturile de resuscitare au o rată mai mică de succes, iar în situaţiile în care resuscitarea este reuşită, rata de recurenţă este înaltă. Tabloul clinic şi prognosticul sunt dominate de instabilitatea hemodinamică şi de capacitatea de a controla disfuncţia hemodinamică. Bradiaritmiile, asistola şi PEA sunt adeseori evenimente secundare la pacienţii cu instabilitate hemodinamică. Faza intraspitalicească a îngrijirilor pentru pacienţii care supravieţuiesc unui stop cardiac în afara spitalului este dictată de circumstanţele clinice specifice. Situaţia cea mai dificilă este dată de prezenţa encefalopatiei anoxice, care este un factor predictiv puternic pentru decesul intraspitalicesc. O metodă adăugată recent la tratamentul acestei afecţiuni este hipotermia indusă, realizată cu scopul de a reduce necesităţile metabolice şi edemul cerebral.

Prognosticul după un stop cardiac intraspitalicesc asociat cu afecţiuni non-cardiace este rezervat, iar, la acei puţini pacienţi care pot fi resuscitaţi, evoluţia după resuscitare depinde de natura bolii subiacente. În general, pacienţii cu cancer terminal, insuficienţă renală, afectare acută a sistemului nervos central şi infecţii necontrolate au supravieţuire < 10% după un stop cardiac produs în spital. Câteva excepţii majore sunt pacienţii cu obstrucţie tranzitorie a căilor respiratorii, tulburări electrolitice, efecte proaritmice ale medicamentelor şi anomalii metabolice severe, majoritatea acestora având şanse excelente de supravieţuire dacă pot fi resuscitaţi prompt şi menţinuţi în viaţă cât timp anomaliile tranzitorii sunt corectate.

TRATAMENTUL PE TERMEN LUNG DUPĂ SUPRAVIEŢUIRE ÎN URMA UNUI STOP CARDIAC PRODUS ÎN AFARA SPITALULUI

Pacienţii care supravieţuiesc unui stop cardiac fără a avea leziuni ireversibile ale sistemului nervos central şi care devin stabili din punct de vedere hemodinamic ar trebui evaluaţi extensiv şi trataţi în mod adecvat în cadrul îngrijirilor pe termen lung. Această abordare agresivă are la bază faptul că supravieţuirea după un stop cardiac extraspitalicesc a fost urmată de mortalitate 25-30% în primii 2 ani după eveniment, existând şi date care sugerează că riscul poate fi redus semnificativ prin folosirea unui defibrilator/cardiovertor implantabil (ICD).

La pacienţii în cazul cărora un IM acut transmural este identificat ca mecanism specific care declanşează stopul cardiac în afara spitalului, tratamentul este determinat parţial de natura tranzitorie a riscului de aritmii potenţial fatale din faza acută a IM şi parţial de extensia leziunilor miocardice permanente produse. Mai multe studii clinice au arătat deja o creştere a duratei de viaţă la supravieţuitorii unui stop cardiac care au FE < 40% şi primesc un ICD.

Pentru pacienţii cu stop cardiac considerat consecinţa ischemiei tranzitorii, mai ales dacă au FE mai mare, terapia farmacologică sau intervenţională este acceptată în general ca metodă potrivită de tratament. Însă în ciuda absenţei unor studii clinice care să susţină o astfel de abordare, unii medici adoptă o atitudine mai agresivă cu privire la folosirea ICD şi în acest grup de supravieţuitori ai unui stop cardiac, din cauza caracterului imprevizibil al ischemiei recurente.

Principiile care ghidează terapia pacienţilor cu boală coronariană care supravieţuiesc unui stop cardiac sunt aplicabile în general şi pentru pacienţii cu alte afecţiuni cardiace, cu excepţia faptului că în anumite boli se acordă mai puţină atenţie extensiei leziunilor. În general, cei care aparţin altor categorii patologice – cum ar fi cardiomiopatie hipertrofică sau dilatativă, sau diverse afecţiuni ereditare rare (de exemplu, displazie VD, sindrom de QT lung, sindrom Brugada, FV aritmică) – sunt toţi consideraţi candidaţi pentru tratamentul prin montare de ICD.

PREVENIREA MSC LA INDIVIZI CU RISC ÎNALT FĂRĂ STOP CARDIAC ÎN ANTECEDENTE

Pacienţii care au suferit un IM au fost înrolaţi în studii clinice care au evaluat beneficiul montării de ICD. Este clar la momentul actual că la pacienţi cu IM şi FE < 40%, aritmii ventriculare şi tahiaritmii ventriculare inductibile în cursul evaluării electrofiziologice, folosirea ICD reduce semnificativ riscul relativ de MSC şi mortalitatea totală. Au fost observate reduceri cu 20-30% a mortalităţii

totale în decurs de 2-3 ani, iar pentru acești pacienți montarea unui ICD a devenit tratamentul de elecție. Un studiu sugerează că la persoane cu FE < 30% testarea electrofiziologică nu este necesară pentru a identifica beneficiile folosirii ICD, iar un altul a arătat că folosirea ICD este benefică la pacienții cu insuficiență cardiacă clasa II sau III și FE ≤35%, indiferent de etiologia acesteia (ischemică sau neischemică) sau de prezența aritmiilor spontane ori induse (vezi Capitolele 16 și 17).

Luarea deciziilor pentru profilaxia primară în cazul altor boli decât boala coronariană și cardiomiopatia dilatativă este bazată în general pe date observaționale și clinice. În cazul acestor subgrupe populaționale mici nu există studii clinice controlate care să ofere dovezi în sprijinul folosirii ICD. În general, pentru bolile rare enumerate mai sus, factorii de risc pentru aritmii – cum ar fi sincopă, tahiaritmii ventriculare documentate, stop cardiac, probabil istoricul familial de MSC prematură și numeroși alți markeri clinic și ECG – pot fi folosiți pentru stabilirea indicației de folosire a ICD.

BIBLIOGRAFIE

GOLDBERGER Z., LAMPERT R.: Implantable cardioverter-defibrillators: Expanding indications and technologies. *JAMA* 295:809, 2006.

HUIKURI H. et al.: Sudden death due to cardiac arrhythmias. *N Engl J Med* 345:1473, 2001.

INTERNATIONAL LIAISON COMMITTEE ON RESUSCITATION: 2005 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations. *Circulation* 112 (Suppl III): III-1-III-136, 2005.

KOKOLIS S. et al.: Ventricular arrhythmias and sudden cardiac death. *Prog Cardiovasc Dis* 48:426, 2006.

MARENCO J. P. et al.: Improving survival from sudden cardiac arrest: The role of the automated external defibrillator. *JAMA* 285:1193, 2001.

MARON B. J., PELLICCIA A.: The heart of trained athletes: Cardiac remodeling and the risks of sports, including sudden death. *Circulation* 114:1633, 2006.

MYERBURG R. J., CASTELLANOS A.: Cardiac arrest and sudden cardiac death, in *Braunwald's Heart Disease*, 8th ed., P. Libby et al (eds). Philadelphia, Saunders, 2008.

——— et al.: Indications for implantable cardioverter-defibrillators based on evidence and judgment. *J Am Coll Cardiol* 54:747, 2009.

NOSEWORTHY P. A. and NEWTON-CHEH C.: Genetic determinants of sudden cardiac death. *Circulation* 118:1854, 2008.

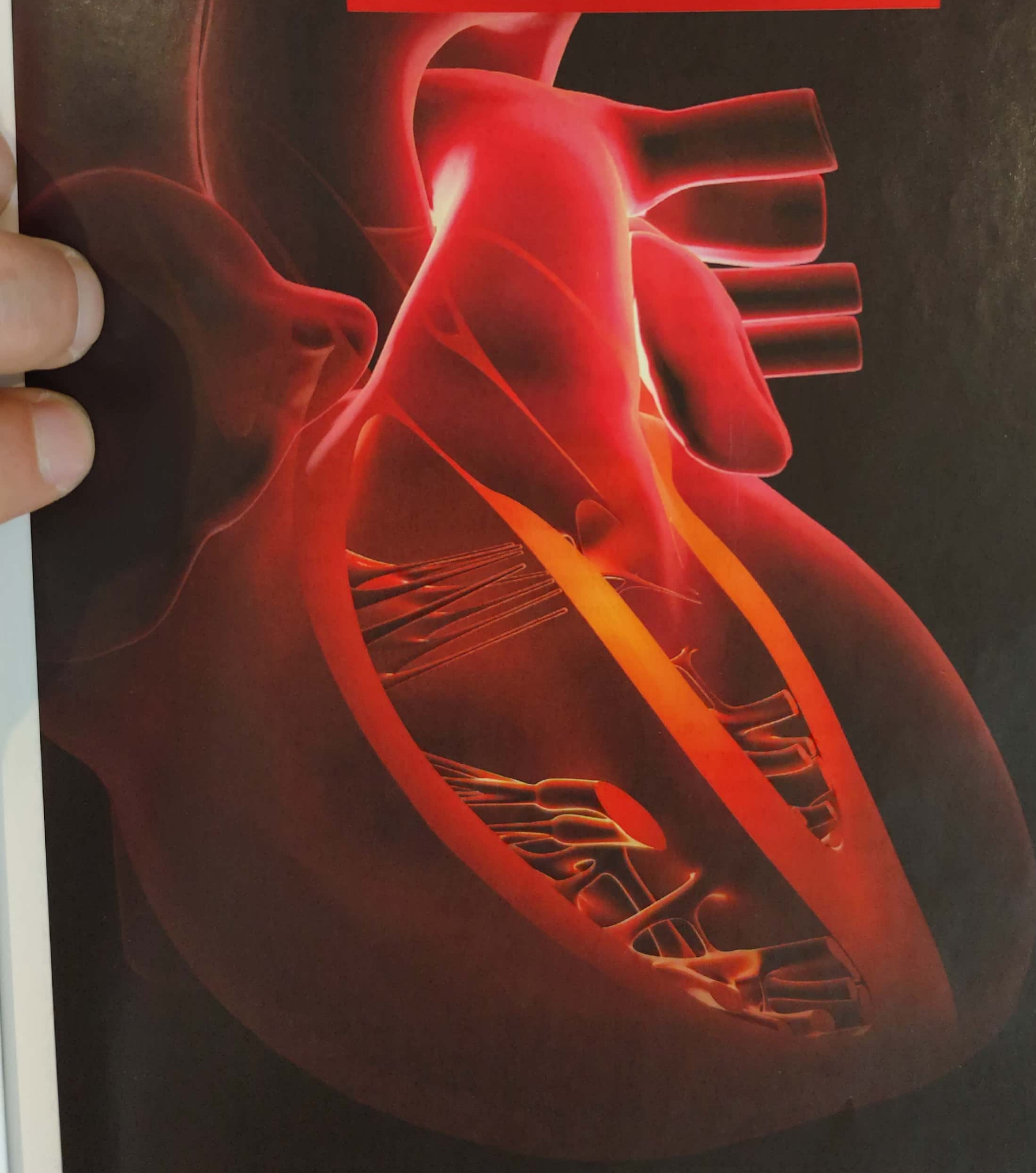
ROBERTS R.: Genomics and cardiac arrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 47:9, 2006.

WIK L. et al.: Delaying defibrillation to give basic cardiopulmonary resuscitation to patients with out-of-hospital ventricular fibrillation: a randomized trial. *JAMA* 289:1389, 2003 http://circ.ahajournals.org/content/vol112/24_suppl/



SECȚIUNEA A V-A

BOLI VASCULARE



CAPITOLUL 30

PATOGENEZA, PROFILAXIA ȘI TRATAMENTUL ATEROSCLEROZEI

Peter Libby

PATOGENEZĂ

În societățile dezvoltate ateroscleroza continuă să reprezinte cauza principală de deces și morbiditate prematură. Mai mult, conform predicțiilor actuale, în anul 2020 bolile cardiovasculare (în principal ateroscleroza) vor deveni principala cauză de morbiditate pe plan mondial. Deși la apariția aterosclerozei contribuie numeroși factori de risc care acționează sistemic, aceasta afectează preferențial anumite teritorii circulatorii și determină manifestări clinice specifice în funcție de patul vascular implicat. Ateroscleroza arterelor coronare conduce adeseori la infarct miocardic (Cap. 35) sau angină pectorală (Cap. 33). Ateroscleroza arterelor care irigă sistemul nervos central provoacă frecvent accidente vasculare și ischemie cerebrală tranzitorie. La nivelul circulației periferice ateroscleroza determină claudicație intermitentă și cangrenă, periclitând uneori viabilitatea membrului respectiv. Tulburările circulației splanhnice conduc la ischemie mezenterică. Rinichii pot fi afectați în mod direct (de exemplu, stenoza arterei renale) sau indirect, în cadrul bolii ateroembolice (Cap. 38).

Chiar și în cazul unui anumit pat arterial, stenozele cauzate de ateroscleroză sunt în general focale, afectând în mod tipic anumite regiuni. De exemplu, la nivelul circulației coronare este afectat cu predilecție segmentul proximal al arterei descendente anterioare. În mod similar, ateroscleroza produce preferențial leziuni ale segmentelor arteriale renale proximale, la nivelul cărora fluxul sangvin este turbulent. Însă nu toate manifestările aterosclerozei sunt consecința stenozelor vasculare. De exemplu, aorta este afectată frecvent de ectazie și anevrisme (Cap. 38). În afara leziunilor stenozante focale, care limitează fluxul sangvin, arterele pot prezenta leziuni difuze de ateroscleroză intimală neobstructivă, fapt dovedit în urma evaluării prin ecografie intravasculară și prin necropsie.

La om, aterogeneza se desfășoară în general de-a lungul multor ani, de obicei câteva decade. Creșterea plăcilor aterosclerotice nu se realizează într-o manieră continuă și liniară, ci discontinuu, cu perioade de inactivitate relativă întrerupte de etape în care evoluția este rapidă. Manifestările clinice apar după o perioadă îndelungată de boală „silențioasă". Când evoluția clinică este *cronică*, ateroscleroza se caracterizează prin angină pectorală stabilă, indusă de efort, sau prin claudicație intermitentă cu apariție previzibilă și reproductibilă. Totodată, prezența aterosclerozei poate fi anunțată de un eveniment *acut* cu severitate înaltă, precum infarct miocardic, accident vascular sau moarte subită cardiacă. La unele persoane manifestările clinice nu apar niciodată, în ciuda leziunilor aterosclerotice extinse identificate postmortem.

INIȚIEREA ATEROSCLEROZEI

Analiza rezultatelor experimentale obținute în urma studiilor la animale, precum și a celor provenite din studiile efectuate la om, sugerează că leziunea aterosclerotică inițială este reprezentată de „striurile lipidice". Aceste leziuni precoce par a fi cauzate de acumularea lipoproteinelor în diferite regiuni ale intimei vasculare. Acest proces nu este consecința simplei creșteri a permeabilității endoteliale (**Fig. 30-1**). Lipoproteinele se acumulează în intima arterială deoarece se leagă de constituenți ai matricei extracelulare, fapt care prelungește timpul petrecut în pereții arteriali de aceste particule cu conținut crescut de lipide. Lipoproteinele care se acumulează în spațiul extracelular al intimei arteriale se asociază adeseori cu glicozaminoglicanii matricei extracelulare, iar această interacțiune pare să încetinească exportul din tunica intimă al acestor particule bogate în lipide. Lipoproteinele aflate în spațiul extracelular al intimei, în special cele reținute prin legare de macromolecule ale matricei, suferă modificări oxidative. Există numeroase dovezi care susțin rolul patogenic în aterogeneză al produșilor rezultați prin oxidarea lipoproteinelor. Din cauza izolării față de antioxidanții plasmatici, lipoproteinele din spațiul extracelular al tunicii intime devin foarte susceptibile la modificările oxidative și dau naștere la hidroperoxizi, lizofosfolipide, oxisteroli sau unor produși de degradare aldehidică a acizilor grași și a fosfolipidelor. Alterarea componentelor apoproteice include ruperea lanțurilor peptidice și modificarea structurii chimice a anumitor aminoacizi. Mieloperoxidaza asociată celulelor inflamatorii din placa aterosclerotică produce local acid hipocloros, care interacționează cu reziduurile aminoacizilor și dă naștere unor specii moleculare clorinate (de exemplu, cloro-tirozil). Prezența acestor produși de oxidare în plăcile aterosclerotice este susținută de numeroase dovezi.

Recrutarea leucocitelor

Formarea leziunilor aterosclerotice incipiente se caracterizează prin acumularea de leucocite (Fig. 30-1). Așadar, aterogeneza implică încă de la început elemente inflamatorii, aspect caracteristic pentru patogeneza acestei boli. Celulele inflamatorii prezente de obicei la nivelul plăcilor de aterom în evoluție sunt limfocite și macrofage derivate din monocite. Numeroase molecule de adeziune sau receptori pentru leucocite, exprimate pe suprafața celulelor endoteliale arteriale, participă la recrutarea leucocitelor în placa de aterom incipientă. Expresia moleculelor de adeziune leucocitară este crescută de acțiunea constituenților lipoproteinelor cu densitate joasă (LDL) modificate oxidativ. Acest exemplu ilustrează modul în care acumularea de lipoproteine în intima arterială se asociază funcțional cu recrutarea leucocitelor, fiind un eveniment cheie al formării leziunilor.

Expresia moleculelor de adeziune leucocitară poate fi inhibată și de fluxul sangvin laminar, prezent în majoritatea

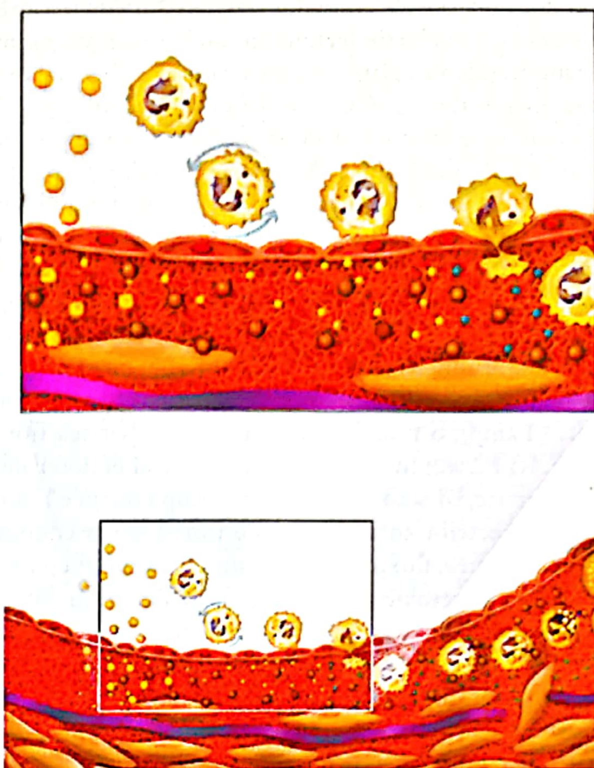


FIGURA 30-1

Imagine de secțiune transversală prin peretele arterial, în care de la stânga la dreapta sunt ilustrate etapele aterogenezei. Imaginea superioară prezintă în detaliu regiunea delimitată de mai jos. Endoteliul care acoperă intima vine în contact cu sângele. Hipercolesterolemia favorizează acumularea de particule LDL (sferele de culoare deschisă) la nivelul intimei. Acestea se asociază adeseori cu constituenți ai matricei extracelulare, în special proteoglicani. Sechestrarea intimală separă lipoproteinele de antioxidanții plasmatici și favorizează producerea modificărilor oxidative. Particulele lipoproteice modificate (sferele de culoare închisă) declanșează un răspuns inflamator local responsabil pentru promovarea etapelor următoare ale formării plăcii de aterom. Creșterea expresiei diferitelor molecule de adeziune leucocitară determină recrutarea de monocite la nivelul leziunii incipiente.
Unele dintre leucocitele care aderă migrează în intimă. Acest proces depinde probabil de factori chemoatractanți precum particulele lipoproteice oxidate sau citokinele chemoatractante (reprezentate prin sfere mai mici) precum proteina 1 chemoatractantă pentru macrofage, sintetizată de celulele peretelui vascular ca răspuns la prezența lipoproteinelor modificate. Leucocitele prezente la nivelul striurilor lipidice în curs de formare se divid și exprimă receptori pentru lipoproteine modificate (receptori de epurare). Aceste fagocite mononucleare ingeră lipidele și se transformă în celule spumoase, reprezentate ca având în citoplasmă numeroase picături de grăsime. Pe măsură ce striul lipidic evoluează către o leziune aterosclerotică mai complexă, celulele musculare de la nivelul tunicii medii (*partea inferioară a imaginii de jos*) migrează prin lamina elastică internă (*linia ondulată continuă*) și se acumulează în tunica intimă, unde încep să secrete matrice extracelulară care va reprezenta componenta principală a leziunilor avansate (*partea dreaptă a imaginii de jos*).

regiunilor normale ale arborelui arterial. Zonele în care se formează cu predilecție leziuni aterosclerotice (de exemplu, ramificațiile vasculare) se caracterizează în general prin flux sangvin turbulent. Curgerea laminară pulsatilă, specifică fluxului sangvin normal, determină creșterea producției endoteliale de oxid nitric. Această moleculă este produsă constitutiv în cantități reduse de către endoteliul vascular, iar pe lângă proprietățile vasodilatatorii are și efect antiinflamator, limitând expresia locală a moleculelor de adeziune. Expunerea celulelor endoteliale la fluxul sangvin laminar determină creșterea transcripției factorului 2 similar factorului Kruppel (KLF2 = Kruppel-like factor 2) și reduce expresia proteinei de interacțiune cu tioredoxina (Txnip), o moleculă care inhibă activitatea tioredoxinei. KLF2 amplifică activitatea sintetazei endoteliale a oxidului nitric, iar scăderea nivelului Txnip conduce la amplificarea efectelor antioxidante ale tioredoxinei endogene. De asemenea, fluxul laminar stimulează producția endotelială de superoxid dismutază, o enzimă antioxidantă. Aceste exemple indică modul în care forțele hemodinamice influențează evenimentele celulare aflate la baza inițierii leziunilor aterosclerotice și oferă o explicație potențială pentru localizarea preferențială a acestor leziuni în zonele arteriale cu flux sangvin turbulent.

Odată capturate pe suprafața celulelor endoteliale arteriale prin intermediul receptorilor de adeziune, monocitele și limfocitele străbat stratul endotelial și se acumulează la nivelul intimei. Alături de lipoproteinele modificate, expresia moleculelor de adeziune implicate în recrutarea leucocitelor este reglată și de citokine (proteine care mediază inflamația). De exemplu, interleukina 1 (IL-1) sau factorul alfa de necroză tumorală (TNF-α) induc sau amplifică expresia endotelială a moleculelor de adeziune leucocitară. Produșii rezultați în urma oxidării lipoproteinelor pot declanșa eliberarea de citokine din celulele peretelui vascular, astfel încât această cale reprezintă o altă legătură între acumularea arterială de lipoproteine și recrutarea leucocitelor. Migrarea leucocitelor în peretele arterial pare a fi direcționată de citokine chemoatractante, cum ar fi proteina 1 chemoatractantă pentru monocite.

Formarea celulelor spumoase

După ce pătrund în intimă, fagocitele mononucleare se maturează în macrofage și devin celule spumoase încărcate cu lipide, transformare care presupune captarea de particule lipoproteice prin endocitoză mediată de receptori. S-a considerat inițial că procesul de captare a lipidelor este mediat de receptorii „clasici" pentru LDL; totuși, pacienții sau animalele cu anomalii ale receptorilor LDL secundare unor mutații genetice (de exemplu, hipercolesterolemie familială) prezintă numeroase leziuni arteriale și xantoame bogate în celule spumoase provenite din macrofage. În plus, colesterolul exogen blochează expresia receptorilor LDL; astfel, excesul de colesterol conduce la scăderea expresiei acestor receptori de suprafață pentru LDL. Alți mediatori ai încărcării cu lipide a celulelor spumoase sunt diverși receptori macrofagici „de epurare", care leagă preferențial lipoproteine modificate, precum și alți receptori pentru LDL oxidate sau fracțiunea beta a lipoproteinelor cu densitate foarte mică (β-VLDL). Atașarea monocitelor de endoteliu, migrarea lor în intimă și maturarea cu formare de macrofage încărcate lipidic reprezintă etape cheie ale formării striurilor lipidice, precursorii plăcilor aterosclerotice mature.

EVOLUȚIA ȘI COMPLICAȚIILE ATEROMULUI

Deși striurile lipidice precedă dezvoltarea plăcilor aterosclerotice avansate, nu toate evoluează în această direcție. Prin acumularea de lipide provenite din spațiul extracelular, fagocitele mononucleare ce exprimă receptori de epurare îndepărtează lipoproteinele din leziunea în curs de formare. Unele macrofage încărcate cu lipide părăsesc peretele arterial, exportând astfel lipidele pe care le conțin. Acumularea lipidelor, deci predispoziția de evoluție spre aterom, apare când cantitatea de lipide ce pătrunde în peretele arterial este mai mare decât cantitatea îndepărtată prin intermediul fagocitelor mononucleare sau prin alte mijloace.

Exportul realizat de fagocite constituie unul dintre răspunsurile la acumularea locală excesivă de lipide. Un alt mecanism și anume transportul invers al colesterolului, mediat de lipoproteine cu densitate mare (HDL), reprezintă probabil o cale independentă de eliminare a lipidelor din placa de aterom. Transferul de colesterol din celule către particulele HDL implică molecule de suprafață specializate, cum sunt transportorii cu casetă de legare a ATP [ATP binding cassette (ABC) transporters]. Receptorul *ABCA1* (a cărui genă este anormală la pacienții cu boală Tangier, caracterizată prin scăderea marcată a HDL) transferă colesterolul din celule către particule HDL în curs de formare, iar receptorul ABCG1 realizează transferul către particule HDL mature. „Transportul invers al colesterolului" mediat de acești transportori ABC permite transportul colesterolului la hepatocite, prin atașarea HDL la receptorul de epurare B1 și la alți receptori. Hepatocitul poate metaboliza sterolii la acizi biliari, care ulterior sunt excretați. Această cale de export de la celulele spumoase către celulele periferice (cum sunt hepatocitele) explică rolul HDL în prevenirea aterogenezei (la efectele protective contribuie și proprietățile antiinflamatorii și antioxidante ale HDL). Așadar, macrofagele dețin un rol vital în dinamica acumulării lipidelor la nivelul peretelui arterial în cursul aterogenezei.

Unele celule spumoase din leziunea intimală intră în procesul de *apoptoză* sau moarte celulară programată. Consecința este formarea unei zone centrale bogate în lipide, numită *centru necrotic*. Macrofagele încărcate cu lipoproteine modificate elaborează citokine și factori de creștere care activează diverse evenimente celulare asociate cu progresia leziunii. Acumularea macrofagelor încărcate cu lipide este caracteristică pentru striurile lipidice, în timp ce depunerea

locală de țesut fibros apare în leziunile aterosclerotice mai avansate. Cea mai mare parte din matricea extracelulară a leziunilor aterosclerotice complexe este produsă de celulele musculare netede. Proliferarea acestor celule și producția de matrice extracelulară sunt procese stimulate de numeroși factori de creștere și citokine elaborați de fagocitele mononucleare. Citokinele prezente în placă (de exemplu, IL-1, TNFα) pot induce sinteza locală de factori de creștere, cum sunt factorul de creștere derivat din plachete (PDGF), factori de creștere pentru fibroblaști etc., care contribuie la evoluția și complicațiile plăcii. Alte citokine, în special interferon γ (IFN-γ) sintetizat de limfocitele T activate, prezente în placă, pot limita activitatea celulelor musculare netede de sinteză a colagenului interstițial. Aceste exemple ilustrează modul în care aterogeneza implică interacțiuni complexe ale multor mediatori, al căror echilibru determină caracteristicile fiecărei leziuni.

Probabil că acumularea de celule musculare netede și producția de matrice extracelulară reprezintă o tranziție critică care conduce la formarea unei leziuni fibro-lipidice în locul simplei acumulări de celule spumoase provenite din macrofage. De exemplu, plachetele, macrofagele și celulele endoteliale elaborează PDGF, care stimulează migrația unor celule musculare netede din tunica medie în intimă. Alături de alți mediatori, factorul β de transformare a creșterii (TGF-β) stimulează puternic sinteza colagenului de către celulele musculare netede. Acești mediatori nu provin numai din celulele vasculare sau leucocitele din vecinătate (efect paracrin), ci uneori sunt eliberați chiar de celulele asupra cărora acționează (efect autocrin). Împreună, modificările activității celulelor musculare netede, induse de acești mediatori cu acțiune locală, accelerează transformarea striurilor lipidice în leziuni fibroase bogate în celule musculare netede și matrice extracelulară.

Alături de mediatorii produși local, la evoluția și complicațiile plăcilor de aterom contribuie și produșii rezultați în urma coagulării și a trombozei. Din acest motiv este justificată folosirea termenului *aterotromboză* pentru a preciza legătura indisolubilă dintre ateroscleroză și tromboză. Formarea striurilor lipidice debutează sub endoteliul morfologic normal. Însă la nivelul striurilor lipidice mai avansate apar leziuni endoteliale. În aceste locuri matricea extracelulară trombogenă a membranei bazale subiacente este expusă, astfel încât local se formează microtrombi bogați în plachete. Plachetele activate eliberează numeroși factori (de exemplu, PDGF, TGF-β) care stimulează fibroza. Trombina generează fibrină nu numai în cursul procesului de coagulare, ci și prin intermediul unor receptori activați de proteaze, care induc migrarea și proliferarea celulelor musculare netede, urmată de sinteza componentelor matricei extracelulare. Mulți microtrombi arteriali de acest tip nu produc manifestări clinice și sunt distruși prin fibrinoliză locală și resorbție, urmate de repararea endoteliului vascular, însă contribuie la progresia leziunii prin stimularea funcțiilor profibrotice ale celulelor musculare netede (Fig. 30-2D).

Microvascularizația

Odată cu progresia leziunilor aterosclerotice, la nivelul acestora se formează numeroase plexuri microvasculare care comunică direct cu vasa vasorum a peretelui arterial. Aceste rețele microvasculare nou-formate contribuie în diverse moduri la complicațiile leziunii. Ele oferă o suprafață vastă la nivelul căreia se poate desfășura traficul leucocitar și servesc ca poartă de intrare și ieșire a globulelor albe din placa de aterom. De asemenea, microvasele sunt surse de hemoragie intralezională. La fel ca vasele sangvine noi prezente la pacienții cu retinopatie diabetică, acestea sunt friabile și au risc crescut de rupere, cu apariția hemoragiilor focale. Consecința este tromboza in situ și generarea locală de trombină. Pe lângă rolul deținut în coagulare, trombina poate modula numeroase aspecte funcționale ale celulelor vasculare, după cum a fost prezentat mai sus. Plăcile aterosclerotice conțin adeseori fibrină și hemosiderină, ceea ce arată că episoadele de hemoragie locală contribuie la apariția complicațiilor.

Calcificarea

Pe măsură ce progresează, plăcile de aterom acumulează și *calciu*. În leziunile aterosclerotice există și proteine prezente de obicei la nivelul țesutului osos (de exemplu, osteocalcină, osteopontină și proteine morfogenice osoase). Mineralizarea unei plăci aterosclerotice seamănă în multe privințe cu formarea osoasă.

Evoluția plăcii

Deși o mare parte din cercetarea efectuată în domeniul aterosclerozei a fost orientată către proliferarea celulelor musculare netede, acestea (la fel ca și macrofagele) pot suferi procesul de apoptoză. Adeseori, plăcile de aterom complexe conțin predominant țesut fibros, lipsind hipercelularitatea caracteristică leziunilor mai puțin avansate. Numărul relativ mic al celulelor musculare netede în leziunile aterosclerotice avansate este consecința acțiunii dominante a mediatorilor citostatici (cum sunt TGF-β și IFN-γ, care inhibă proliferarea celulelor musculare netede) și a apoptozei celulelor musculare netede. Unele dintre citokinele proinflamatorii care activează funcțiile aterogene ale celulelor din peretele vascular pot, de asemenea, să inducă apoptoza acestor celule.

Așadar, formarea și evoluția leziunilor aterosclerotice depind de echilibrul complex dintre acumularea și eliminarea de lipoproteine și leucocite, proliferarea și apoptoza celulelor, producția și remodelarea matricei extracelulare, calcificarea și neovascularizația locală. Aceste evenimente celulare sunt reglate de semnale multiple și adeseori antagonice. Devine din cel în ce mai clar că la baza patogenezei complexe a acestor leziuni stă legătura dintre factorii de risc pentru aterogeneză, inflamație și modificarea comportamentului celulelor vasculare și al leucocitelor infiltrante.

SINDROAMELE CLINICE ASOCIATE CU ATEROSCLEROZA

Leziunile aterosclerotice reprezintă o patologie întâlnită frecvent în societățile vestice. Majoritatea ateroamelor sunt asimptomatice, iar multe nu determină niciodată manifestări clinice. Foarte mulți pacienți cu ateroscleroză difuză decedează din alte cauze, fără a prezenta vreodată manifestări clinice semnificative de ateroscleroză. Care sunt factorii ce stau la baza acestei variabilități de expresie clinică a bolii aterosclerotice?

Remodelarea arterială produsă în timpul formării plăcii de aterom (Fig. 30-2A) reprezintă un aspect clinic important al evoluției leziunii, adeseori trecut cu vederea. În fazele inițiale ale dezvoltării ateromului placa crește de obicei spre exterior, în direcție opusă lumenului. Diametrul vaselor afectate de aterogeneză devine mai mare, fenomenul fiind cunoscut sub numele de *dilatație compensatorie* (un tip de remodelare vasculară). Creșterea ateromului nu micșorează lumenul arterial decât după ce placa aterosclerotică depășește aproximativ 40% din aria delimitată de lamina elastică internă. Ca urmare, în cea mai mare parte a evoluției sale, ateromul nu produce stenoză limitantă a perfuziei tisulare.

Stenozele semnificative hemodinamic apar mai târziu în evoluția plăcii. Multe astfel de plăci cauzează sindroame stabile cum ar fi angina pectorală de efort sau claudicația intermitentă a extremităților. La nivelul circulației coronariene și al altor paturi arteriale, nici chiar ocluzia vasculară totală produsă de aterom nu determină întotdeauna producerea unui infarct. Stimulul hipoxic dat de episoadele ischemice repetate induce în mod caracteristic formarea vaselor miocardice colaterale, atenuând consecințele ocluziei acute ale unei artere coronare epicardice. Se consideră în prezent că multe leziuni care produc sindroame aterosclerotice acute sau instabile, în special la nivelul circulației coronariene, reprezintă plăci de aterom care nu produc stenoze limitante ale fluxului. Acestea se pot manifesta numai prin neregularități minime ale lumenului (identificate prin angiografie) și adeseori nu îndeplinesc criteriile angiografice tradiționale de „semnificație" hemodinamică. Instabilitatea acestor stenoze neocluzive explică frecvența crescută (o treime dintre cazuri) a situațiilor în care infarctul miocardic este prima manifestare a bolii arteriale coronariene la pacienții fără antecedente de angină pectorală (un sindrom cauzat de obicei de stenozele semnificative hemodinamic).

Instabilitatea și ruperea plăcii

Studiile postmortem permit obținerea a numeroase informații despre substratul microanatomic al „instabilității" plăcilor care nu produc stenoze critice. Eroziunile endoteliale superficiale sau zonele de rupere sau fisură a capsulei fibroase se asociază de obicei cu formarea unui tromb care produce episoade de angină pectorală instabilă sau a unui tromb ocluziv și relativ persistent care cauzează infarct miocardic acut (**Fig. 30-2B**). În cazul ateroamelor carotidiene, ulcerațiile profunde care permit formarea de trombi plachetari determină uneori atacuri cerebrale ischemice tranzitorii.

Ruperea capsulei fibroase a plăcii (**Fig. 30-2C**) permite contactul între factorii de coagulare din torentul circulator și factorul tisular (cu activitate trombogenă intensă) exprimat de celulele spumoase din centrul lipidic al plăcii. Dacă trombul care se formează este neocluziv sau tranzitoriu, episodul de lezare a plăcii rămâne asimptomatic sau produce manifestări de ischemie (de exemplu, angină de repaus). Trombii ocluzivi și persistenți cauzează adeseori infarct miocardic acut, în special dacă circulația colaterală în teritoriul deservit de artera afectată este insuficient dezvoltată. Leziunile repetate ale plăcii, urmate de vindecare, reprezintă unul dintre mecanismele tranziției striurilor lipidice către leziunile mai complexe de tip fibros (**Fig. 30-2D**). Procesul de vindecare desfășurat la nivelul arterelor, la fel ca în cazul plăgilor cutanate, presupune depunerea locală de matrice extracelulară și elemente fibroase.

Riscul de rupere nu este același pentru toate ateroamele. Studiile patologice de evaluare a leziunilor care au condus la infarct miocardic acut indică prezența unor caracteristici specifice. Plăcile care au cauzat tromboze fatale au avut de obicei capsulă fibroasă subțire, centru lipidic relativ voluminos și conținut ridicat de macrofage. Studiile morfometrice ale acestor leziuni arată că la locul de rupere a plăcii predomină macrofagele și limfocitele T, în timp ce numărul celulelor musculare netede este relativ mic. Celulele care se acumulează în zonele de rupere exprimă markeri de activare inflamatorie. Prezența antigenului de histocompatibilitate HLA-DR oferă o măsură convenabilă de evaluare a gradului activării inflamatorii a celulelor din placa de aterom. Celulele arterelor normale exprimă rareori acest antigen cu rol în transplant. Totuși, acest marker inductibil este exprimat de macrofagele și celulele musculare netede de la nivelul zonelor instabile ale plăcilor de aterom. Ca urmare, prezența macrofagelor și a limfocitelor T HLA-DR pozitive indică derularea unui răspuns inflamator în zonele de rupere a plăcii. În plus, pacienții cu ateroscleroză activă și sindroame coronariene acute prezintă semne de inflamație sistemică. De exemplu, markeri de activare (cum este HLA-DR) pot fi exprimați și la nivelul plăcilor aterosclerotice și chiar al celulelor endoteliale microvasculare din zone aflate la distanță de leziunea care a cauzat sindromul coronarian acut.

Mediatorii inflamatori reglează procesele care controlează integritatea capsulei fibroase a plăcii (deci riscul de rupere). De exemplu, după cum a fost menționat mai sus, IFN-γ din plăcile aterosclerotice (produs de limfocitele T și necesar pentru a induce expresia HLA-DR la locurile de rupere) poate inhiba creșterea celulelor musculare netede și producția acestora de colagen. Citokinele eliberate de macrofagele și limfocitele T activate prezente la nivelul leziunii pot activa expresia genelor ce codifică enzime proteolitice care degradează matricea extracelulară a capsulei fibroase. Așadar, mediatorii inflamatori au capacitatea de a inhiba sinteza colagenului necesar pentru întreținerea și repararea capsulei fibroase, totodată declanșând degradarea

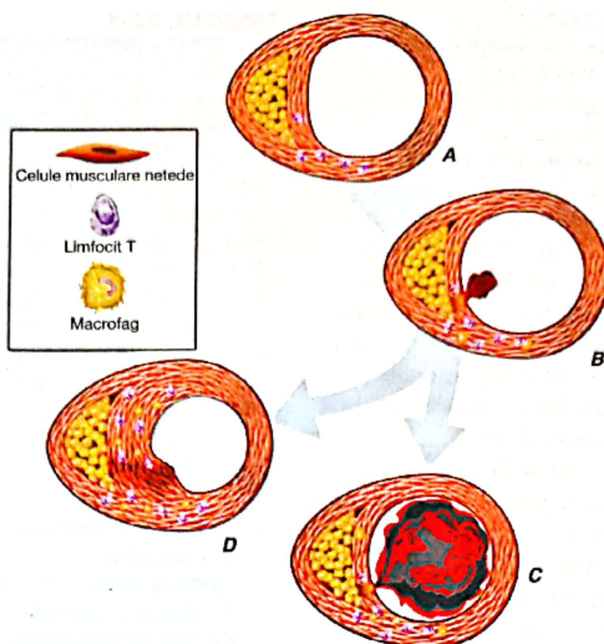


FIGURA 30-2

Ruperea, tromboza și vindecarea plăcii de aterom. A. Remodelare arterială în cursul aterogenezei. Plăcile de aterom evoluează inițial către exterior, astfel încât lumenul vascular nu este afectat. Acest fenomen de „dilatație compensatorie" explică parțial de ce evaluarea prin arteriografie coronariană subestimează severitatea aterosclerozei. **B.** Ruperea capsulei fibroase a plăcii determină apariția trombozei. Leziunile plăcii aterosclerotice conduc adeseori la tromboză arterială din cauza contactului factorilor de coagulare cu materialul trombogen prezent în matricea extracelulară arterială și cu factorul tisular produs de celulele spumoase provenite din macrofage (prezente în centrul lipidic al plăcii). În acest fel, zonele de rupere a plăcii constituie locul de formare a trombilor. Peretele arterial normal exercită efecte fibrinolitice și antitrombotice, care se opun trombozei și produc liza cheagurilor locale incipiente. Moleculele antitrombotice și fibrinolitice includ trombomodulina, activatorii de tip tisular și urokinazic ai plasminogenului, proteoglicanii de tip heparan sulfat, prostaciclina și oxidul nitric. **C.** Când mecanismele fibrinolitice endogene sunt depășite, cheagul progresează și poate produce ocluzia lumenului arterial. Consecințele acesteia depind de gradul dezvoltării vaselor colaterale. La un pacient cu boală coronariană ocluzivă multivasculară circulația colaterală este adeseori bine dezvoltată. Ca urmare, datorită fluxului sangvin colateral, ocluzia arterială (chiar dacă este completă) nu produce infarct miocardic sau cauzează numai un infarct puțin extins sau fără supradenivelarea segmentului ST. În cazul pacienților cu boală coronariană mai puțin avansată și fără leziuni stenotice suficient de severe încât să stimuleze dezvoltarea vaselor colaterale, ruperea bruscă a plăcii și ocluzia arterială consecutivă determină adeseori infarct cu supradenivelarea segmentului ST. Aceștia sunt pacienții la care prima manifestare a aterosclerozei coronariene este infarctul miocardic sau moartea subită cardiacă. Uneori trombul este lizat sau se organizează fără a obstrua vasul. În aceste situații tromboza nu este însoțită de manifestări clinice. **D.** Activarea procesului de vindecare de către trombină se asociază cu un răspuns fibroproliferativ care crește gradul de fibroză al leziunii, determinând formarea unei plăci excentrice care produce stenoză semnificativă hemodinamic. Astfel, un tromb mural neocluziv, chiar dacă rămâne asimptomatic sau produce numai angină instabilă (și nu infarct miocardic), poate activa un răspuns de vindecare ce stimulează fibroza leziunii și se asociază cu reducerea diametrului luminal. Această secvență de evenimente transformă placa de aterom „vulnerabilă" (cu capsulă fibroasă subțire și risc crescut de rupere) într-o placă fibroasă mai „stabilă", cu capsulă rezistentă. Angioplastia leziunilor coronariene instabile poate produce stabilizare printr-un mecanism similar, cu lezare a plăcii urmată de vindecare.

macromoleculelor din matricea extracelulară, procese care scad rezistența capsulei fibroase a plăcii și îi cresc vulnerabilitatea la rupere. Spre deosebire de plăcile care prezintă aceste caracteristici de vulnerabilitate, cele cu matrice extracelulară densă și capsulă fibroasă relativ subțire, fără centru lipidic bogat în factor tisular, par a fi în general rezistente la rupere și se asociază cu risc scăzut de tromboză locală.

Așadar, alături de gradul stenozei luminale, manifestările clinice ale bolii sunt influențate și de caracteristicile biologice ale plăcii de aterom. Înțelegerea aprofundată a biologiei plăcii oferă informații despre modalitățile diverse în care ateroscleroza se poate prezenta clinic și explică de ce boala rămâne uneori asimptomatică sau staționară perioade îndelungate, întrerupte de episoade acute în care apar complicații. Această înțelegere clarifică funcționarea mecanismelor care leagă ateroscleroza de factorii de risc despre care se discută mai jos, indică modalități în care prognosticul poate fi ameliorat folosind tratamentele actuale și de asemenea sugerează noi ținte pentru intervențiile terapeutice viitoare.

CONCEPTUL DE FACTORI DE RISC PENTRU ATEROSCLEROZĂ

Studierea sistematică a factorilor de risc pentru ateroscleroză a pornit de la acumularea dovezilor experimentale, precum și de la rezultatele studiilor efectuate la om (inițial transversale și ulterior longitudinale). Studiul prospectiv Framingham Heart Study a furnizat informații riguroase pentru susținerea ipotezei conform căreia hipercolesterolemia, hipertensiunea arterială și alți factori se corelează cu riscul cardiovascular. Studii observaționale similare efectuate pe plan mondial au întărit conceptul de „factori de risc" pentru bolile cardiovasculare.

Din punct de vedere practic, factorii de risc cardiovascular identificați prin aceste studii pot fi încadrați în două categorii: cei modificabili prin schimbarea stilului de viață și/sau tratament medicamentos și cei nemodificabili (precum vârsta și genul). Forța dovezilor care susțin rolul diferiților factori de risc este variabilă. De exemplu, hipercolesterolemia și hipertensiunea arterială se asociază în mod cert cu riscul coronarian, însă alți factori de risc (numiți și „netradiționali"), precum nivelul homocisteinei, lipoproteina (a) [Lp(a)] sau infecțiile, rămân controversați. Mai mult, rolul cauzal al anumitor biomarkeri care prezic riscul cardiac, cum ar fi proteina C reactivă, continuă să fie incert. În **Tabelul 30-1** sunt enumerați factorii de risc recunoscuți de National Cholesterol Education Project Adult Treatment Panel III (ATP III). În paragrafele de mai jos se discută despre unii dintre acești factori de risc și modalitățile prin care aceștia pot fi influențați.

Dislipidemiile

Anomaliile lipoproteinelor plasmatice și tulburările metabolismului lipidic sunt printre cei mai bine studiați și înțeleși factori de risc pentru ateroscleroză. În Cap. 31 sunt descrise clasele de lipoproteine și se discută în detaliu despre metabolismul lipoproteinelor. Ghidurile actuale ale ATP III recomandă efectuarea screeningului lipidic începând după vârsta de 20 de ani. Evaluarea ar trebui să includă efectuarea unui profil lipidic a jeun (colesterol total, trigliceride, LDL colesterol, HDL colesterol), repetat la intervale de 5 ani.

Ghidurile ATP III permit stabilirea intensității tratamentului în funcție de riscul individual. În funcție de nivelul de risc, fiecare persoană poate fi încadrată în una din trei categorii terapeutice (**Tabelul 30-2**). Prima etapă a aplicării acestor indicații presupune numărarea factorilor de risc individuali (Tabelul 30-1). Persoanele cu < 2 factori de risc se încadrează la categoria de tratament cu intensitate minimă [valoarea țintă a LDL < 4,1 mmol/l (< 160 mg/dl)]. În cazul celor cu doi sau mai mulți factori de risc, etapa următoare presupune efectuarea unui calcul simplu pentru a estima riscul de a dezvolta o boală coronariană în următorii 10 ani (Tabelul 30-2); pentru a afla algoritmul și a descărca aplicația vizitați pagina *http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/*. Cei cu risc la 10 ani ≤ 20% se încadrează la categoria de tratament cu intensitate intermediară [valoarea țintă a LDL < 3,4 mmol/l (< 130 mg/dl)]. Cei cu risc calculat la 10 ani > 20% și semne de ateroscleroză sau cu diabet zaharat (considerat în prezent un echivalent al riscului de boală coronariană) sunt incluși în categoria de tratament cu intensitate maximă [valoarea țintă a LDL < 2,6 mmol/l (< 100 mg/dl)]. Ținând cont de rezultatele ultimelor studii clinice, membrii ATP III au sugerat recent valoarea de 1,8 mmol/l (70 mg/dl) ca țintă pentru pacienții cu risc foarte înalt și ca obiectiv opțional pentru pacienții cu risc înalt (Tabelul 30-2).

Prima manevră în vederea atingerii valorii țintă a LDL presupune modificarea stilului de viață, care include adoptarea unei diete specifice și a unui program de activitate fizică, în conformitate cu ghidurile clinice. Conform criteriilor ATP III, persoanele la care nivelul LDL depășește valoarea țintă pentru grupa de risc respectivă cu > 0,8 mmol/l (> 30 mg/dl) ar trebui să primească tratament medicamentos. La pacienții cu trigliceride > 2,6 mmol/l (> 200 mg/dl) indicațiile ATP III precizează un obiectiv secundar al tratamentului, referitor la colesterolul non-HDL (practic, din nivelul colesterolului total se scade valoarea colesterolului HDL). Valorile prag pentru începerea terapiei medicamentoase atunci când se folosește ca obiectiv colesterolul

TABELUL 30-1

FACTORI DE RISC MAJORI (CU EXCEPȚIA LDL COLESTEROLULUI) CARE MODIFICĂ NIVELURILE ȚINTĂ PENTRU LDL

- Fumat
- Hipertensiune arterială (TA ≥ 140/90 mmHg sau tratament antihipertensiv)
- HDL colesterol scăzut[a] [< 1 mmol/l (< 40 mg/dl)]
- Diabet zaharat
- Antecedente familiale de boală coronariană prematură
  - BCI la rude de gradul întâi de gen masculin < 55 ani
  - BCI la rude de gradul întâi de gen feminin < 65 ani
- Vârstă (bărbați ≥ 45 ani; femei ≥ 55 ani)
- Stil de viață
  - Obezitate (BMI ≥ 30 kg/m^2)
  - Inactivitate fizică
  - Dietă aterogenă
- Factori de risc potențiali
  - Lipoproteină
  - Homocisteină
  - Factori protrombotici
  - Factori proinflamatori
  - Hiperglicemie a jeun
  - Aterogeneză subclinică

[a] HHDL colesterolul ≥ 1,6 mmol/l (≥ 60 mg/dl) este considerat un factor de risc „negativ"; se consideră că prezența acestuia anulează unul dintre ceilalți factori de risc.

Notă: LDL, lipoproteine cu densitate mică; TA, tensiune arterială; HDL, lipoproteine cu densitate mare; BCI, boală coronariană; BMI, indice de masă corporală.

Sursă: modificat după Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 285:2486, 2001.

TABELUL 30-2

VALORILE ȚINTĂ ALE LDL COLESTEROLULUI ȘI PRAGURILE PENTRU STABILIREA MODIFICĂRILOR TERAPEUTICE ALE STILULUI DE VIAȚĂ ȘI A TRATAMENTULUI MEDICAMENTOS, ÎN FUNCȚIE DE DIFERITELE CATEGORII DE RISC

Categorie de risc	Nivel LDL, mmol/L (mg/dl)		
	Obiectiv	**Inițierea modificărilor stilului de viață**	**Tratament medicamentos**
Foarte înalt	< 1,8 (< 70)	≥ 1,8 (≥ 70)	≥ 1,8 (≥ 70)
Sindrom coronarian acut, boală coronariană (cu DZ) sau multipli factori de risc coronarian			
Înalt	< 2,6 (< 100) [obiectiv opțional: < 1,8 (< 70)]	≥ 2,6 (≥ 100)	≥ 2,6 (≥ 100) [< 2,6 (< 100): se ia în considerare tratamentul medicamentos
Boală coronariană sau echivalenți de risc coronarian (risc la 10 ani >20%)			
Dacă LDL <2,6 (<100)	< 1,8 (< 70)		
Moderat-înalt	< 2,6 (< 100)	≥ 3,4 (≥ 130)	≥ 3,4 (≥ 130) [2,6-3,3 (100-129): se ia în considerare tratamentul medicamentos]
≥2 factori de risc (risc la 10 ani 10-20%			
Moderat	< 3,4 (< 130)	≥ 3,4 (≥ 130)	≥ 4,1 (≥ 160)
≥2 factori de risc (risc la 10 ani <10%)			
Scăzut	< 4,1 (< 160)	≥ 4,1 (≥ 160)	≥ 4,9 (≥ 190)
0-1 factori de risc			

Notă: LDL, lipoproteine cu densitate mică; DZ, diabet zaharat..
Sursă: adaptat după S. Grundy et al.: Circulation 110:227, 2004.

non-HDL sunt cu 0,8 mmol/l (30 mg/dl) mai mari decât cele pentru colesterolul LDL.

Numeroase dovezi susțin eficacitatea tratamentului agresiv al dislipidemiei. Asocierea terapiei medicamentoase și a altor măsuri nefarmacologice reduce riscul cardiovascular la pacienții cu ateroscleroză coronariană constituită, precum și la cei care nu au suferit un episod clinic de boală coronariană (**Fig. 30-3**). Deoarece ghidurile clinice nu includ de obicei ultimele studii efectuate, practicianul trebuie să judece individual fiecare caz atunci când stabilește strategia terapeutică.

Se pare că tratamentele de scădere a LDL nu își exercită efectul benefic asupra evenimentelor cardiovasculare prin inducerea unei „regresii" marcate a leziunilor coronariene obstructive. Studiile în care s-a realizat monitorizare angiografică au arătat în cel mai bun caz diminuarea moderată a gradului de stenoză. Totuși, aceleași studii arată în mod consecvent reducerea marcată a evenimentelor coronariene. Rezultatele sugerează că mecanismul ce stă la baza beneficiului observat nu implică ameliorarea stenozei. În schimb, rolul principal revine „stabilizării" leziunilor aterosclerotice. Această stabilizare și diminuarea incidenței evenimentelor coronariene pot fi consecința scăderii conținutului lipidic al plăcilor de aterom sau a modificărilor favorabile ale mecanismelor fiziopatologice discutate mai sus. În plus, deoarece leziunile voluminoase sunt adeseori extinse ablumi-nal și nu către lumen, prin hipertrofie compensatorie, reducerea dimensiunilor acestor plăci poate rămâne neobservată la angiografie. Beneficiul consecvent al reducerii LDL prin administrarea de inhibitori (numiți statine) ai enzimei 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA), observat la multe grupe de risc, pare a depinde nu doar de modificarea favorabilă a profilului lipidic, ci și de modularea directă a mecanismelor moleculare locale.

O clasă nouă de medicamente pentru scăderea LDL determină micșorarea absorbției colesterolului din prima parte a intestinului subțire, prin blocarea transportorului

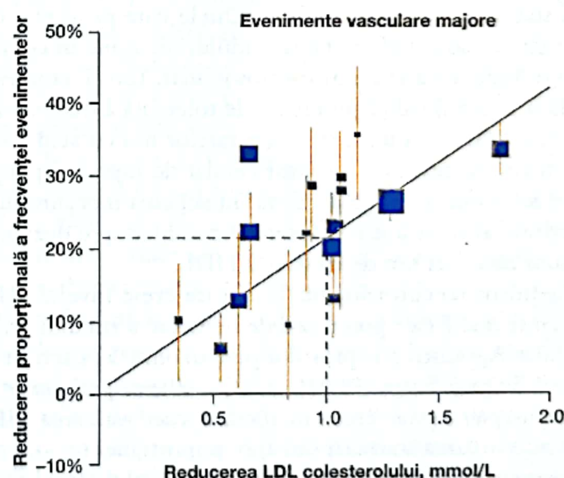


FIGURA 30-3
Scăderea lipidelor reduce evenimentele coronariene, după cum se observă în acest grafic ce reprezintă evenimentele cardiace majore în funcție de nivelul LDL, în cazul mai multor studii clinice de evaluare a statinelor. (*Adaptat după CTT Collaborators, Lancet 366:1267, 2005.*) Au fost adăugate și studiile The Management of Elevated Cholesterol in the Primary Prevention Group of Adult Japanese (MEGA), Treating to New Targets (TNT), și Incremental Decrease in Endpoints through Aggressive Lipid Lowering (IDEAL).

enterocitar de colesterol numit proteina 1 Niemann-Pick similară C1 (NPC1L1). Ezetimib, un inhibitor NPC1L1, este util ca tratament suplimentar în vederea atingerii valorilor țintă propuse pentru LDL; totuși, nu există încă studii clinice care să dovedească efectele benefice ale ezetimibului în ceea ce privește mortalitatea și morbiditatea coronariană.

Deoarece mecanismul prin care nivelul ridicat al LDL conduce la ateroscleroză implică probabil modificări oxidative, câteva studii clinice au testat posibilitatea reducerii evenimentelor coronariene prin administrare de vitamine antioxidante. Studii clinice riguroase și bine controlate au arătat că tratamentul antioxidant nu ameliorează prognosticul acestor pacienți. Ca urmare, datele actuale nu susțin folosirea vitaminelor antioxidante pentru această indicație.

Utilizarea clinică a strategiilor farmacologice eficace pentru scăderea LDL a redus marcat evenimentele cardiovasculare, însă chiar și folosirea lor optimă în cadrul studiilor clinice este benefică numai pentru un număr relativ redus de obiective. Din acest motiv, alte aspecte ale metabolismului lipidic au devenit ținte ale cercetării medicale, presupunându-se că acțiunea la nivelul acestora ar putea controla riscul cardiovascular rezidual persistent în ciuda tratamentului agresiv de scădere a LDL. Într-adevăr, în perioada „post-statine" se întâmplă relativ frecvent ca pacienți cu valori LDL optime să prezinte sindroame coronariene acute. Nivelul redus al HDL continuă să fie o problemă prevalentă la pacienții cu boală coronariană. Valoarea sangvină a HDL variază invers proporțional cu cea a trigliceridelor, iar rolul independent al trigliceridelor ca factor de risc cardiovascular continuă să fie nedefinit. Din aceste motive, creșterea HDL a devenit un obiectiv important al eforturilor continue de tratament al dislipidemiei. Nivelul HDL poate fi ridicat prin activitate fizică și scădere ponderală. Acidul nicotinic, în special asociat cu statine, crește marcat HDL. Unele date provenite din studii clinice susțin eficacitatea acidului nicotinic în ceea ce privește reducerea riscului cardiovascular. Totuși, congestia facială și pruritul ridică probleme de toleranță a tratamentului, chiar și în cazul utilizării preparatelor noi cu acid nicotinic. Identificarea unui receptor celular de suprafață pentru acidul nicotinic ar putea accelera înțelegerea mecanismului de acțiune al acestui medicament și conduce spre dezvoltarea unor abordări noi de creștere a HDL.

Agoniștii receptorilor nucleari care cresc nivelul HDL reprezintă o altă cale potențială de reducere a riscului cardiovascular. Agoniștii receptorului peroxizomic alfa activat de factorii de proliferare (PPAR-α = *peroxisome proliferator-activated receptor alpha*) cresc în mod eficace valoarea HDL (prin accentuarea transcripției apolipoproteinei majore din componența HDL, numită AI) și scad nivelul de trigliceride (prin diminuarea transcripției apolipoproteinei CIII, un inhibitor al lipoprotein-lipazei, accentuând astfel catabolismul lipoproteinelor bogate în trigliceride). În ceea ce privește obiectivele cardiovasculare, studiile clinice efectuate cu agoniști PPAR-α și PPAR-γ au dat rezultate contradictorii. Alți agenți aflați în curs de dezvoltare clinică măresc nivelul HDL prin inhibiția proteinei de transfer al esterilor colesteril. Studii clinice aflate în desfășurare vor evalua capacitatea acestei strategii de creștere a HDL pentru a ameliora prognosticul pacienților.

Hipertensiunea arterială

(Vezi și Cap. 37) Relația dintre hipertensiunea arterială și riscul aterosclerotic este susținută de numeroase date epidemiologice, iar studii clinice extensive au arătat că tratamentul farmacologic al hipertensiunii arteriale poate reduce riscul de accident vascular cerebral, insuficiență cardiacă și evenimente coronariene.

Diabetul zaharat, rezistența la insulină și sindromul metabolic

Majoritatea pacienților cu diabet zaharat decedează din cauza aterosclerozei și a complicațiilor acesteia. În Statele Unite, la baza epidemiei actuale de diabet zaharat tip 2 se află îmbătrânirea populației și creșterea rapidă a prevalenței obezității. Creșterea riscului cardiovascular la pacienții cu diabet zaharat tip 2 are la bază profilul lipoproteic anormal asociat cu rezistența la insulină, cunoscut sub denumirea de *dislipidemie diabetică*. Deși pacienții diabetici au frecvent valori medii ale LDL colesterolului, particulele LDL tind să fie mai mici și mai dense, iar ca urmare mai aterogene. Alte caracteristici ale dislipidemiei diabetice sunt scăderea HDL și creșterea trigliceridelor. Obezitatea, rezistența la insulină și dislipidemia sunt însoțite frecvent de hipertensiune arterială. Într-adevăr, ghidurile ATP III recunosc în prezent această constelație a factorilor de risc și oferă criterii pentru stabilirea diagnosticului de „sindrom metabolic" (**Tabelul 30-3**). Deși există probleme reale legate de nivelul riscului asociat cu grupul factorilor de risc, comparativ cu fiecare factor de risc considerat individual, conceptul de sindrom metabolic are utilitate clinică considerabilă.

În cazul acestor pacienți obiectivele terapeutice includ controlul cauzelor bolii, cum sunt obezitatea și inactivitatea fizică, prin modificări ale stilului de viață. Ghidurile ATP III pun la dispoziție un plan explicit, pas cu pas, de implementare a acestor modificări, și totodată se recomandă ca pentru factorii de risc să se efectueze și tratament medicamentos. Stabilirea faptului că un control strict al glicemiei reduce riscul de complicații macrovasculare ale diabetului zaharat s-a dovedit mult mai dificilă decât stabilirea efectelor benefice în ceea ce privește complicațiile microvasculare precum retinopatia și afectarea renală. În absența unor dovezi clare conform cărora controlul strict al glicemiei reduce riscul coronarian la pacienții cu diabet zaharat tip 2, celelalte aspecte ale riscului la această categorie de pacienți devin și mai importante. În această privință, numeroase studii clinice, inclusiv Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS) – un studiu recent care a inclus în mod specific pacienți cu diabet– au demonstrat clar beneficiul tratamentului cu un inhibitor al HMB-CoA reductazei indiferent de nivelul de colesterol. Studiul Veterans Affairs HDL Intervention Trial (VA-HIT) a dovedit că gemfibrozilul, un agonist PPAR-α, reduce evenimentele coronariene și accidentele vasculare cerebrale la bărbați, mulți dintre aceștia prezentând diferite aspecte ale sindromului metabolic. Studiul Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD), recent încheiat, nu



TABELUL 30-3

IDENTIFICAREA CLINICĂ A SINDROMULUI METABOLIC – ORICARE TREI DIN URMĂTORII FACTORI DE RISC

FACTOR DE RISC	VALOARE PRAG
Obezitate abdominală[a]	
Bărbați (circumferința taliei)[b]	> 102 cm
Femei	> 88 cm
Trigliceride	> 1,7 mmol/l (> 150 mg/dl)
HDL colesterol	
Bărbați	< 1 mmol/l (< 40 mg/dl)
Femei	< 1,3 mmol/l (< 50 mg/dl)
Presiune sangvină	≥ 130/85 mmHg
Glicemie à jeun	> 6,1 mmol/l (> 110 mg/dl)

[a] Supraponderalitatea și obezitatea se asociază cu rezistență la insulină și cu sindrom metabolic. Totuși, obezitatea abdominală se corelează într-o măsură mai mare decât creșterea indicelui de masă corporală (BMI) cu factorii de risc metabolic. Din acest motiv, pentru identificarea componentei BMI a sindromului metabolic se recomandă simpla măsurare a circumferinței abdominale.
[b] Unii pacienți de gen masculin pot prezenta multipli factori de risc metabolic, deși circumferința abdominală este numai ușor crescută (de exemplu, 94-102 cm). În aceste situații pare a exista o componentă genetică puternică a etiologiei rezistenței la insulină. Și acești pacienți beneficiază de modificările stilului de viață, la fel ca bărbații în cazul cărora există o creștere clară a circumferinței taliei.

și-a atins obiectivul primar de reducere a mortalității cardiovasculare și a incidenței infarctelor miocardice non-fatale, însă a pus în evidență o scădere semnificativă a numărului total de evenimente cardiovasculare. Nici un alt studiu efectuat la pacienți cu diabet, în care a fost evaluat efectul pioglitazonei (un agonist PPAR-γ), nu și-a atins obiectivul primar de evidențiere a unei reduceri semnificative a mortalității cardiovasculare, însă a arătat o reducere semnificativă a mortalității totale, a infarctelor miocardice non-fatale și a accidentelor vasculare cerebrale (obiective secundare). Luând în considerare beneficiul consecvent al tratamentului cu statine la pacienții cu diabet zaharat, precum și rezultatele echivoce obținute cu agoniștii PPAR, recomandarea actuală a Asociației Americane pentru Diabet, conform căreia statinele ar trebui luate în considerare la pacienții cu diabet zaharat în vârstă > 40 ani și colesterol total ≥ 135, pare foarte justificată. Dintre hipoglicemiantele orale, cele mai bune dovezi de reducere a evenimentelor cardiovasculare sunt disponibile pentru metformin.

Pacienții cu diabet zaharat par să obțină beneficii deosebite în cazul utilizării unor strategii antihipertensive care blochează acțiunea angiotensinei II. Ca urmare, atunci când este posibil, regimurile antihipertensive pentru pacienții cu sindrom metabolic ar trebui să includă un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei sau blocante ale receptorilor pentru angiotensină. Majoritatea acestor indivizi vor necesita mai mult de un singur medicament pentru atingerea valorii țintă a presiunii sangvine recomandate de Asociația Americană pentru Diabet și anume 130/80 mmHg.

Genul masculin/Postmenopauza

Studii observaționale desfășurate de-a lungul a zeci de ani au confirmat riscul coronarian mai mare la bărbați comparativ cu femeile în premenopauză. Însă după menopauză riscul coronarian la femei crește accelerat. Protecția aparentă împotriva bolilor cardiovasculare observată la femeile în premenopauză are la bază cel puțin parțial nivelul relativ mai mare al HDL comparativ cu bărbații. După menopauză, valorile HDL scad în concordanță cu creșterea riscului coronarian. Tratamentul cu estrogeni reduce LDL colesterolul și crește HDL colesterolul, modificări care ar trebui să scadă riscul coronarian.

Multiple studii observaționale și experimentale au sugerat că tratamentul cu estrogen reduce riscul de boli cardiovasculare. Totuși, studii clinice recent încheiate nu au reușit să demonstreze un beneficiu net al administrării de estrogen, cu sau fără progestine, în ceea ce privește evenimentele cardiovasculare. În cadrul Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS), femei în postmenopauză care au supraviețuit unui infarct miocardic acut au fost randomizate pentru a primi o asociere estrogen/progestină sau placebo. Studiul a arătat că nu se obține o reducere globală a evenimentelor coronariene recurente în cadrul brațului cu tratament activ. Într-adevăr, chiar de la începutul perioadei de 5 ani în care s-a desfășurat acest studiu, s-a observat chiar o tendință de creștere a numărului de evenimente vasculare la pacientele tratate. Monitorizarea extinsă a acestei cohorte nu a putut evidenția un beneficiu cumulativ în grupul terapeutic. În cazul studiului Women's Health Initiative (WHI), brațul terapeutic în care pacientele au primit un regim similar cu estrogen și progesteron a fost oprit din cauza unei creșteri mici, dar semnificative, a riscului de evenimente cardiovasculare, accidente vasculare și cancer mamar. Brațul cu estrogen singur, fără progestină (în care au fost incluse femei cu uterul extirpat), a fost închis precoce din cauza creșterii relative a numărului de accidente vasculare cerebrale și nu a evidențiat o protecție crescută față de infarct miocardic sau boală coronariană în cursul perioadei de monitorizare (peste 7 ani). Se pare că excesul de evenimente cardiovasculare observat în aceste studii clinice are la bază creșterea numărului de episoade tromboembolice. Medicii ar trebui să discute cu femeile și să le ajute să înțeleagă creșterea redusă, dar evidentă, a riscului de boli coronariene în cazul utilizării de estrogen ± progestine și să evalueze acest risc în raport cu beneficiile obținute în ceea ce privește simptomele din postmenopauză și osteoporoza, ținând în permanență cont de preferințele personale ale pacientelor. Analize post hoc ale datelor obținute din studii observaționale sugerează că tratamentul cu estrogen la femei mai tinere sau mai aproape de menopauză decât cele înrolate în studiul WHI ar putea conferi un beneficiu cardiovascular. Așadar, raportul dintre momentul inițierii tratamentului hormonal de substituție și instalarea menopauzei pare să influențeze raportul riscuri/beneficii.

Absența eficacității terapiei estrogenice în ceea ce privește reducerea riscului cardiovascular evidențiază necesitatea intensificării eforturilor în direcția controlului factorilor

de risc modificabili prezenți la populația feminină. În studiile clinice recente în care au fost evaluați inhibitori de HMG-CoA reductază, femeile, atunci când au fost înrolate, au obținut beneficii cel puțin la fel de mari ca bărbații.

Tulburările coagulării sau ale fibrinolizei

Tromboza conduce în final la cea mai gravă complicație a aterosclerozei. Este evident că manifestările aterosclerozei sunt puternic influențate de predispoziția la formarea de trombi și/sau la liza cheagurilor sangvine deja formate. Tromboza provocată de ruperea plăcii de aterom și procesul de vindecare ulterior contribuie la creșterea plăcii. Tromboza și fibrinoliza sunt influențate de anumite caracteristici individuale, care au fost evaluate ca factori de risc coronarian potențial. De exemplu, nivelul fibrinogenului se corelează cu riscul coronarian și oferă informații în legătură cu acesta independent de profilul lipoproteic. Creșterea nivelului de fibrinogen ar putea contribui la apariția trombozei. Ca reactant de fază acută, fibrinogenul poate fi și un marker al inflamației.

Stabilitatea trombului arterial depinde de echilibrul dintre factorii fibrinolitici (de exemplu, plasmina) și inhibitorii sistemului fibrinolitic (de exemplu, PAI-1 = inhibitorul 1 al activatorului plasminogenului). Totuși, în ceea ce privește evaluarea riscului cardiovascular, nivelurile plasmatice de activator tisular al plasminogenului și PAI-1 nu aduc informații suplimentare considerabile față de profilul lipidic. Lp(a) (Cap. 31) modulează fibrinoliza, însă, deși persoanele cu nivel ridicat al Lp(a) au risc cardiovascular crescut, valoarea Lp(a) nu este un factor predictiv adecvat al riscului în cadrul populației generale.

Aspirina reduce evenimentele coronariene în mai multe contexte. Capitolul 33 prezintă tratamentul cu aspirină pentru boala cardiacă ischemică stabilă. Cap. 34 trece în revistă recomandările pentru tratamentul cu aspirină în sindroamele coronariene acute. În ceea ce privește profilaxia primară, datele combinate obținute în cadrul studiilor clinice arată că tratamentul cu aspirină în doză mică (de la 81 mg qd până la 325 mg la 2 zile) poate reduce riscul primului infarct miocardic la bărbați. Deși Women's Health Study (WHS) a arătat recent că aspirina (100 mg la 2 zile) reduce incidența accidentelor vasculare cerebrale cu 17%, aceasta nu a prevenit infarctul miocardic la femei. Conform recomandărilor actuale ale American Heart Association (AHA), tratamentul cu aspirină în doză mică (75-160 mg/zi) este recomandat la femeile cu risc cardiovascular înalt (≥ 20% la 10 ani), la bărbații cu risc ≥ 10% la 10 ani și la toți pacienții cu boală cardiovasculară deja prezentă, care tolerează aspirina și în cazul cărora nu există contraindicații.

Homocisteina

Numeroase date din literatură sugerează existența unei relații între hiperhomocisteinemie și evenimentele coronariene. Mai multe mutații ale enzimelor implicate în acumularea homocisteinei se corelează cu tromboza și – în unele studii – cu riscul coronarian. Studiile prospective nu au dovedit că determinarea homocisteinemiei este utilă în mod consecvent în ceea ce privește stabilirea riscului cardiovascular. Datele clinice nu au arătat că intervențiile pentru reducerea nivelului de homocisteină conduc la scăderea evenimentelor coronariene. Creșterea aportului dietetic de acid folic pentru a reduce incidența defectelor de tub neural a condus la scăderea nivelului de homocisteină în cadrul populației generale. Dozarea homocisteinei ar trebui rezervată pentru persoanele cu ateroscleroză debutată la vârstă tânără sau cu boală relativ severă în raport cu factorii de risc documentați. Medicii care recomandă folosirea suplimentelor cu acid folic ar trebui să aibă în vedere faptul că acest tratament ar putea masca anemia pernicioasă.

Inflamația

Dovezile clinice acumulate arată că markerii inflamației se corelează cu riscul coronarian. De exemplu, nivelul plasmatic de CRP, măsurat folosind o metodă cu sensibilitate înaltă, este un factor predictiv pentru riscul de infarct miocardic. De asemenea, nivelul CRP se corelează cu prognosticul pacienților afectați de sindroame coronariene acute. Spre deosebire de mulți alți factori noi de risc, CRP adaugă informație predictivă la cea obținută prin folosirea factorilor de risc deja stabiliți, cum sunt cei incluși în scorul Framingham (**Fig. 30-4**). Nivelurile ridicate ale CRP (un reactant de fază acută) ar putea reflecta simpla prezență a unui proces inflamator și nu rolul etiologic direct al CRP în cadrul bolii coronariene.

Creșterea reactanților de fază acută, precum fibrinogenul sau CRP, ar putea reflecta extensia bolii aterosclerotice și/sau a inflamației extravasculare care potențează ateroscleroza sau complicațiile acesteia. Este foarte probabil ca la creșterea markerilor inflamatori în cazul pacienților cu risc de evenimente coronariene să contribuie atât factori lezionali, cât și factori extravasculari. Țesutul adipos visceral eliberează citokine proinflamatorii care stimulează

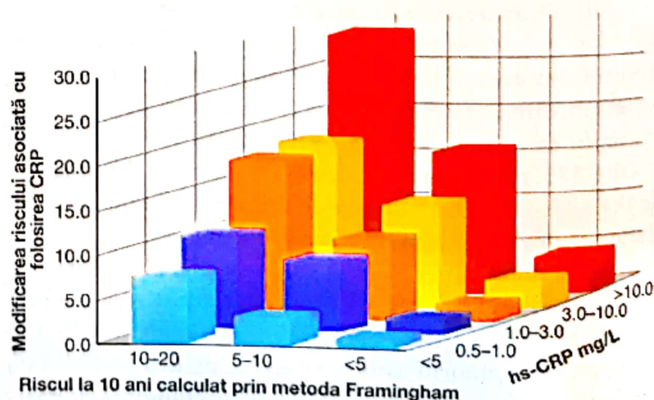


FIGURA 30-4
Nivelul proteinei C reactive (CRP) suplimentează informația oferită de scorul Framingham. hs-CRP, măsurarea cu sensibilitate înaltă a CRP. *(Adaptat după P.M. Ridker și colab.: Circulation 109:2818, 2004.)*

producția de CRP și ar putea reprezenta un stimul extravascular major de creștere a markerilor inflamatori la indivizii supraponderali sau cu obezitate. Într-adevăr, valoarea CRP crește odată cu indicele de masă corporală (BMI), iar scăderea ponderală conduce la micșorarea nivelului CRP. Agenții infecțioși ar putea, de asemenea, genera stimuli inflamatori care contribuie la riscul cardiovascular. Totuși, rezultatele unor studii clinice recente, cu putere suficient de mare, nu susțin folosirea antibioticelor pentru scăderea riscului coronarian.

Date interesante sugerează că tratamentul hipolipemiant reduce evenimentele coronariene parțial prin atenuarea aspectelor inflamatorii implicate în patogeneza aterosclerozei. O analiză prestabilită a Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy (PROVE-IT), condusă la pacienți a căror stare s-a stabilizat după un sindrom coronarian acut, a arătat că participanții la care s-a obținut scăderea atât a LDL, cât și a CRP sub valoarea mediană, au avut mai puține recurențe cardiovasculare decât cei la care numai unul din aceste obiective a fost atins (**Fig. 30-5**). Pacienții cu nivelul LDL și CRP peste valoarea mediană au avut prognosticul cel mai rezervat. Efectul antiinflamator al statinelor pare să fie independent de scăderea LDL, deoarece între aceste variabile a existat o corelație individuală foarte scăzută în cadrul diverselor studii clinice.

Modificările stilului de viață

Prevenirea aterosclerozei reprezintă o provocare pe termen lung atât pentru medici, cât și pentru sistemele de sănătate publică. Atât medicii, cât și organizațiile medicale ar trebui să depună eforturi pentru a-i ajuta pe pacienți să-și optimizeze profilul factorilor de risc, cu mult timp înainte de apariția manifestărilor bolii aterosclerotice. Din punctul de vedere al sănătății publice, creșterea marcată a riscului cardiovascular înregistrată în prezent la tineri și în anumite populații minoritare reprezintă un aspect îngrijorător.

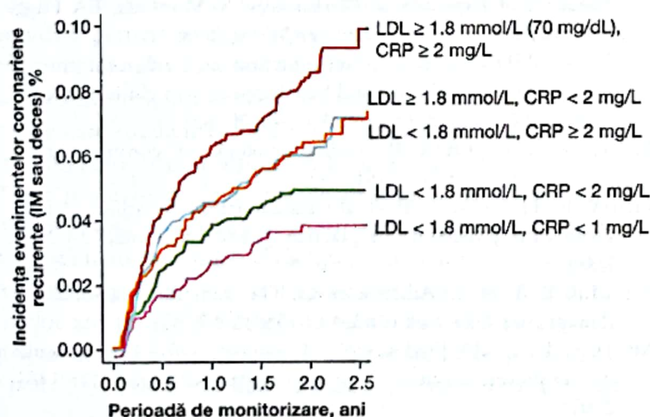


FIGURA 30-5
Dovezi că beneficiul tratamentului cu statine la persoanele care supraviețuiesc unui eveniment coronarian acut are la bază atât scăderea LDL colesterolului, cât și efectele antiinflamatorii. Vezi textul pentru explicații. hs-CRP, măsurarea proteinei C reactive folosind o metodă cu sensibilitate înaltă; IM, infarct miocardic. *(Adaptat după P.M. Ridker și colab.: N Engl J Med 352:20, 2005.)*

Planul terapeutic pentru toți pacienții consultați de medicii interniști ar trebui să includă măsuri de evaluare și minimizare a riscului cardiovascular. Medicii trebuie să-și informeze pacienții în legătură cu riscurile asociate cu fumatul și să ofere recomandări și acces la resurse în vederea renunțării la fumat. În mod similar, medicii ar trebui să le recomande tuturor pacienților adoptarea unei diete corecte și a unui program adecvat de activitate fizică, în scopul menținerii greutății corporale ideale. Atât declarațiile National Institutes of Health, cât și cele ale AHA recomandă cel puțin 30 de minute de activitate fizică de intensitate moderată în fiecare zi. Obezitatea, în special tipul masculin de acumulare centripetă (viscerală) a grăsimii, poate contribui la elementele sindromului metabolic (Tabelul 30-3). Medicii ar trebui să-și încurajeze pacienții pentru a-și asuma responsabilitatea în legătură cu influențarea factorilor modificabili ai riscului de apariție prematură a bolii aterosclerotice. Recomandările efectuate în mod conștiincios și educația pacienților ar putea conduce la amânarea momentului în care măsurile farmacologice devin necesare pentru reducerea riscului coronarian.

Probleme legate de evaluarea riscului

Creșterea constantă a numărului de markeri ai riscului coronarian reprezintă o problemă pentru practicieni. Markerii măsurați în sângele periferic includ, printre alții, dimensiunile fracțiilor de particule LDL și concentrațiile de homocisteină, Lp(a), fibrinogen, CRP, PAI-1, mieloperoxidază și fosfolipază A2 asociată lipoproteinelor. În general, astfel de teste specializate adaugă foarte puțin la informațiile care pot fi obținute printr-o anamneză atentă și o examinare fizică detaliată, asociate cu determinarea profilului lipoproteic și a glicemiei à jeun. Sensibilitatea înaltă a dozării CRP ar putea fi o excepție în ceea ce privește consecvența de prezicere a riscului, reproductibilitatea și măsurarea standardizată, stabilitatea relativă la același individ de-a lungul timpului și – cel mai important – capacitatea de a adăuga informații suplimentare la riscul estimat folosind metodele standard, cum sunt componentele scorului de risc Framingham (Fig. 30-4). Dată fiind utilitatea măsurării cu sensibilitate înaltă a CRP în ceea ce privește prezicerea unei game largi de evenimente cardiovasculare, această analiză simplă de sânge s-ar putea dovedi utilă pentru ghidarea viitoare a tratamentelor, în special a celor de profilaxie primară. Recomandările actuale prevăd însă folosirea acestui test numai la persoanele cu risc intermediar de evenimente cardiovasculare (10-20% la 10 ani). Sunt în curs de desfășurare studii clinice care urmăresc testarea ipotezei conform căreia nivelurile CRP pot fi utilizate pentru ghidarea terapiei. Rezultatele unor studii precum PROVE-IT (Fig. 30-5) sugerează că CRT s-ar putea dovedi o țintă validă a tratamentului, această ipoteză necesitând însă mai multe investigații înainte de a putea fi adoptată în practică.

Probleme similare apar în cazul folosirii unor modalități radiografice specializate de estimare a gradului de calcificare a arterelor coronare și a angiografiilor coronariene prin tomografie computerizată (CTA). Tot mai multe informații arată că gradul calcificării, determinat cu ajutorul acestor tehnici (de exemplu, CT cu fascicul de electroni) se corelează cu riscul coronarian; însă utilitatea folosirii unor astfel de metode pentru estimarea conținutului de calciu al arterelor coronare, cu scopul de a ghida tratamentul, rămâne nedovedită, în special în cazul indivizilor asimptomatici. CTA cu detectori multipli oferă imagini de înaltă calitate ale arterelor coronare epicardice, însă necesită validare pentru a deveni o modalitate de stabilire a riscului cardiovascular sau de ghidare a tratamentului. Folosirea inadecvată a acestor modalități imagistice ar putea conduce la utilizarea excesivă a procedurilor invazive de diagnosticare și tratament. Aplicarea pe scară largă a acestor modalități de screening ar trebui temperată până când se vor obține dovezi despre beneficiile clinice care pot fi obținute.

Progresele făcute în genetica umană sunt foarte promițătoare pentru capacitatea de stabilire a riscului și de individualizare a tratamentului cardiovascular. Numeroase studii au identificat polimorfisme mononucleotidice (SNP = *single nucleotide polymorphisms*) la nivelul anumitor gene, cu potențialul de a deveni factori predictivi ai riscului cardiovascular. Până în prezent, validarea în populația generală a unor astfel de markeri genetici ai riscului și responsivității la tratamentul medicamentos nu a dat rezultatele scontate. Se preconizează că apariția tehnologiilor care permit efectuarea unor evaluări de screening genomic relativ rapide și ieftine, precum și a unor instrumente bioinformatice puternice, va conduce la intensificarea analizei haplotipurilor și la identificarea clară a unor genotipuri care influențează în mod specific atât riscul cardiovascular, cât și răspunsul la tratament.

DIFICULTĂȚI DE IMPLEMENTARE: MODIFICAREA COMPORTAMENTULUI MEDICILOR ȘI AL PACIENȚILOR

În pofida scăderii mortalității coronariene ajustate în funcție de vârstă, mortalitatea cardiovasculară este în creștere din cauza îmbătrânirii populației. Există o tendință globală puternică de creștere a incidenței bolii aterosclerotice. Continuă să persiste dificultăți foarte mari legate de utilizarea în practica clinică a informațiilor acumulate până în prezent. Trebuie implementate diverse modalități de a-i ajuta pe indivizi să adopte un stil de viață mai sănătos și de a folosi într-un mod cât mai economic și eficace instrumentele farmacologice puternice disponibile. Obstacolele care se ridică în calea implementării măsurilor de profilaxie și tratament (bazate pe dovezi) ale aterosclerozei includ factorii economici, educația, gradul de implicare a medicilor și aderența pacienților la tratamentele recomandate. Obiectivele viitoare în domeniul tratamentului aterosclerozei ar trebui să includă implementarea mai largă a recomandărilor actuale (bazate pe dovezi) referitoare la controlul factorilor de risc și – când este cazul – la tratamentul medicamentos.

BIBLIOGRAFIE

ALBERTI K. G. et al.: Harmonizing the metabolic syndrome: A joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 120:1640, 2009.

BAIGENT C. et al.: Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: Prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 366:1267, 2005.

BERLINER J. A., WATSON A. D.: A role for oxidized phospholipids in atherosclerosis. *N Engl J Med* 353:9, 2005.

D'AGOSTINO R. B. et al.: General cardiovascular risk profile for use in primary care: The Framingham Heart Study. *Circulation* 117:743, 2008.

DELAHOY P. J. et al.: The relationship between reduction in low-density lipoprotein cholesterol by statins and reduction in risk of cardiovascular outcomes: An updated meta-analysis. *Clin Ther* 31:236, 2009.

GRODSTEIN F. et al.: Hormone therapy and coronary artery disease: The role of time since menopause and age at hormone initiation. *J Women's Health* 15:35, 2006.

GRUNDY S. M. et al.: Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 110:227, 2004.

GRUNDY S. M. et al.: Diagnosis and management of the metabolic syndrome: An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement. *Circulation* 112:2735, 2005.

HAMSTEN A., ERIKSSON P.: Identifying the susceptibility genes for coronary artery disease: From hyperbole through doubt to cautious optimism. *J Intern Med* 263:538, 2008.

LIBBY P.: The vascular endothelium and atherosclerosis, in *The Handbook of Experimental Pharmacology*, S. Moncada, EA Higgs (eds). Berlin-Heidelberg, Springer-Verlag, 2006.

LIBBY P., RIDKER P. M.: Inflammation and atherothrombosis: From population biology and bench research to clinical practice. *J Am Coll Cardiol* 48(9 Suppl):A33–46, 2006.

LIBBY P., THEROUX P.: Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation* 111:3481, 2005.

LIBBY P., THEROUX P. et al.: Inflammation in atherosclerosis: From pathophysiology to practice. *J Am Coll Cardiol* 54:2129, 2009.

MILLER D. T. et al.: Atherosclerosis: The path from genomics to therapeutics. *J Am Coll Cardiol* 49:1589, 2007.

MOSCA L. et al.: Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women: 2007 update. *Circulation* 115:1481, 2007.

RIDKER P. M. et al.: C-reactive protein and parental history improve global cardiovascular risk prediction: The Reynolds Risk Score for men. *Circulation* 118:2243, 2008.

SHAO B., HEINECKE J. W.: HDL, lipid peroxidation, and atherosclerosis. *J Lipid Res* 50:599, 2009.



CAPITOLUL 31

TULBURĂRILE METABOLISMULUI LIPOPROTEINELOR

Daniel J. Rader ■ Helen H. Hobbs

Lipoproteinele sunt complexe alcătuite din lipide și proteine, esențiale pentru transportul colesterolului, al trigliceridelor și al vitaminelor liposolubile. În trecut, afecțiunile lipoproteinelor erau domeniul lipidologilor specializați, dar demonstrarea faptului că terapia hipolipemiantă reduce semnificativ complicațiile clinice ale aterosclerozei cardiovasculare (ASCVD, *atherosclerotic cardiovascular disease*) a făcut ca diagnosticarea și tratamentul acestor afecțiuni să intre în domeniul medicinei interne. Numărul indivizilor candidați pentru terapie hipolipemiantă este în continuă creștere. Dezvoltarea unor agenți farmacologici siguri, eficace și bine tolerați a mărit considerabil arsenalul terapeutic pe care medicii îl au la dispoziție pentru a trata tulburările metabolismului lipidelor. Prin urmare, diagnosticarea corectă și tratamentul adecvat ale afecțiunilor lipoproteinelor au importanță medicală critică. În acest capitol sunt trecute în revistă fiziologia normală a lipoproteinelor, fiziopatologia afecțiunilor primare (ereditare) ale metabolismului lipoproteinelor, afecțiunile și factorii de mediu care determină afectarea secundară a metabolismului lipoproteinelor și abordările practice privitoare la diagnosticarea și tratamentul acestora.

METABOLISMUL LIPOPROTEINELOR

CLASIFICAREA ȘI COMPOZIȚIA LIPOPROTEINELOR

Lipoproteinele sunt complexe macromoleculare voluminoase care transportă lipide hidrofobe (în special trigliceride, colesterol și vitamine liposolubile) prin fluidele corpului (plasmă, lichid interstițial și limfă), către și dinspre țesuturi. Lipoproteinele joacă un rol esențial în absorbția din dietă a colesterolului, a acizilor grași cu lanț lung și a vitaminelor liposolubile, în transportul trigliceridelor, al colesterolului și al vitaminelor liposolubile de la ficat către țesuturile periferice și în transportul colesterolului de la țesuturile periferice către ficat.

Lipoproteinele conțin un centru compus din lipide hidrofobe (trigliceride și esteri de colesterol) înconjurat de lipide hidrofile (fosfolipide, colesterol neesterificat) și proteine care interacționează cu fluidele corpului. În funcție de densitatea lor relativă, lipoproteinele plasmatice sunt împărțite în cinci clase principale (**Fig. 31-1** și **Tabelul 31-1**): chilomicroni, lipoproteine cu densitate foarte mică (VLDL), lipoproteine cu densitate intermediară (IDL), lipoproteine cu densitate mică (LDL) și lipoproteine cu densitate înaltă (HDL). Fiecare clasă de lipoproteine include o familie de particule care variază ușor în ceea ce privește densitatea, dimensiunile, capacitatea de migrare în cursul electroforezei și compoziția proteică. Densitatea unei lipoproteine este determinată de cantitatea de lipide per particulă. HDL reprezintă lipoproteinele cele mai mici și mai dense, în timp ce chilomicronii și VLDL sunt particulele lipoproteice cele mai mari și mai puțin dense. Trigliceridele plasmatice sunt în cea mai mare parte transportate de chilomicroni sau VLDL, iar cea mai mare parte a colesterolului plasmatic este transportat sub formă de esteri colesteril în LDL și HDL.

Proteinele din compoziția lipoproteinelor – numite *apolipoproteine* (**Tabelul 31-2**) – sunt necesare pentru

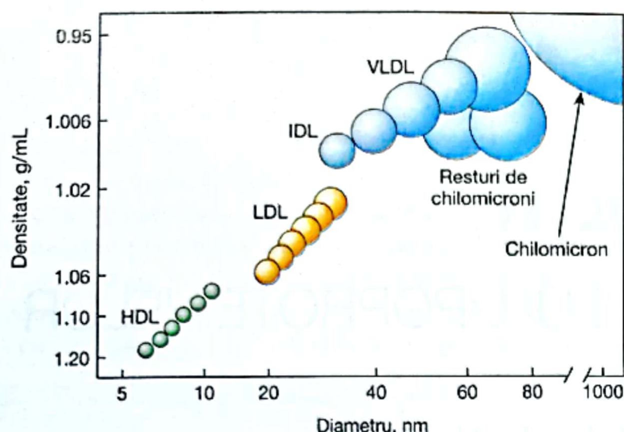


FIGURA 31-1
Distribuția în funcție de densitate și volum a principalelor clase de particule lipoproteice. Lipoproteinele sunt clasificate în funcție de densitate și volum, acești parametri fiind invers proporționali. VLDL, lipoproteine cu densitate foarte mică; IDL, lipoproteine cu densitate intermediară; LDL, lipoproteine cu densitate joasă; HDL, lipoproteine cu densitate înaltă.

asamblarea, structurarea și funcționarea lipoproteinelor. Apolipoproteinele activează enzime importante pentru metabolizarea lipoproteinelor și acționează ca liganzi pentru receptori de suprafață celulară. ApoA-I, sintetizată în ficat și intestin, se găsește practic pe toate particulele HDL. ApoA-II este apolipoproteina pe locul doi ca nivel de prezență în HDL, fiind identificată pe aproximativ două treimi din toate particulele HDL. ApoB reprezintă proteina structurală principală a chilomicronilor, VLDL, IDL și LDL; o moleculă de apoB – apoB-48 (chilomicroni) și apoB-100 (VLDL, IDL sau LDL) este prezentă în fiecare particulă lipoproteică. La om, ficatul sintetizează apoB-100, iar intestinul produce apoB-48, care este produsă pe baza informației din aceeași genă prin editarea moleculei corespunzătoare de ARNm. ApoE se găsește în multiple copii în chilomicroni, VLDL și IDL, având un rol critic în metabolizarea și epurarea particulelor bogate în trigliceride. La metabolizarea lipoproteinelor bogate în trigliceride participă inclusiv trei apolipoproteine din seria C (apoC-I, apoC-II și apoC-III). Celelalte apolipoproteine sunt prezentate în Tabelul 31-2.

TRANSPORTUL LIPIDELOR DIN DIETĂ (CALEA EXOGENĂ)

Calea exogenă de metabolizare a lipoproteinelor permite transportul eficient al lipidelor din dietă (**Fig. 31-2**). Trigliceridele din dietă sunt hidrolizate de lipazele din lumenul intestinal și emulsionate de acizii biliari, cu formare de micelii. Colesterolul, acizii grași și vitaminele liposolubile din dietă se absorb din partea proximală a intestinului subțire. Colesterolul și retinolul sunt esterificați (prin adăugarea unui acid gras) în enterocite, cu formare de esteri colesteril și respectiv retinil. Acizii grași cu catenă mai lungă (> 12 atomi de carbon) sunt încorporați în trigliceride și asamblați împreună cu apoB-48, esteri colesteril, esteri retinil, fosfolipide și colesterol, cu formare de chilomicroni. Chilomicronii astfel formați sunt secretați în limfa intestinală și transportați prin ductul toracic direct în circulația sistemică, unde sunt procesați extensiv în țesuturile periferice înainte de a ajunge la ficat. Particulele vin în contact cu lipoprotein-lipaza (LPL), care este ancorată de proteoglicanii ce decorează suprafețele endoteliului capilar din țesutul adipos, miocard și țesutul muscular striat (Fig. 31-2). Trigliceridele din chilomicroni sunt hidrolizate de LPL, cu

TABELUL 31-1
PRINCIPALELE CLASE DE LIPOPROTEINE

LIPOPROTEINE	DENSITATE g/mL[a]	DIMENSIUNI, nm[b]	MOBILITATE ELECTROFORETICĂ[c]	APOLIPOPROTEINE PRINCIPALĂ	APOLIPOPROTEINE ALTELE	ALȚI CONSTITUENȚI
Chilomicroni	0,930	75-1 200	Origine	ApoB-48	A-I, A-IV, C-I, C-II, C-III	Esteri de retinil
Resturi de chilomicroni	0,930-1,006	30-80	Pre-β lentă	ApoB-48	E, A-I, A-IV, C-I, C-II, C-III	Esteri de retinil
VLDL	0,930-1,006	30-80	Pre-β	ApoB-100	E, A-I, A-II, A-V, C-I, C-II, C-III	Vitamina E
IDL	1,006-1,019	25-35	Pre-β lentă	ApoB-100	E, C-I, C-II, C-III	Vitamina E
LDL	1,019-1,063	18-25	β	ApoB-100		Vitamina E
HDL	1,063-1,210	5-12	α	ApoA-I	A-II, A-IV, E, C-III	LCAT, CETP, paroxonază
Lp(a)	1,050-1,120	25	Pre-β	ApoB-100	Apo(a)	

Toate clasele de lipoproteine conțin – în proporții variabile – fosfolipide, colesterol esterificat și neesterificat și trigliceride.
[a] Densitatea particulei se determină prin ultracentrifugare.
[b] Dimensiunile particulei se măsoară folosind electroforeza în gel.
[c] Mobilitatea electroforetică a particulei la electroforeza cu gel de agaroză reflectă dimensiunile și sarcina de suprafață a particulei; β este poziția unde se acumulează LDL, iar α este poziția unde se acumulează HDL.
Notă: VLDL, lipoproteine cu densitate foarte mică; IDL, lipoproteine cu densitate intermediară; LDL, lipoproteine cu densitate mică; HDL, lipoproteine cu densitate înaltă; Lp(a), lipoproteină A; LCAT, lecitin-colesterol acil-transferază; CETP, proteină de transfer a esterilor de colesterol.

TABELUL 31-2

PRINCIPALELE APOLIPOPROTEINE

APOLIPOPROTEINĂ	SURSĂ PRIMARĂ	LIPOPROTEINE	FUNCȚIE
ApoA-I	Intestin, ficat	HDL, chilomicroni	Proteină structurală pentru HDL Activează LCAT
ApoA-II	Ficat	HDL, chilomicroni	Proteină structurală pentru HDL
ApoA-IV	Intestin	HDL, chilomicroni	Necunoscută
ApoA-V	Ficat	VLDL, chilomicroni	Stimulează lipoliza trigliceridelor mediată de LPL
ApoB-48	Intestin	Chilomicroni	Proteină structurală pentru chilomicroni
ApoB-100	Ficat	VLDL, IDL, LDL, Lp(a)	Proteină structurală pentru VLDL, LDL, IDL, Lp(a) Ligand pentru atașare la receptorii pentru LDL
ApoC-I	Ficat	Chilomicroni, VLDL, HDL	Necunoscută
ApoC-II	Ficat	Chilomicroni, VLDL, HDL	Cofactor pentru LPL
ApoC-III	Ficat	Chilomicroni, VLDL, HDL	Inhibă legarea lipoproteinelor la receptori
ApoD	Splină, creier, testicule, suprarenale	HDL	Necunoscută
ApoE	Ficat	Resturi de chilomicroni, IDL, HDL	Ligand pentru atașare la receptorii pentru LDL
ApoH	Ficat	Chilomicroni, VLDL, LDL, HDL	β2-glicoproteină I
ApoJ	Ficat	HDL	Necunoscută
ApoL	Necunoscut	HDL	Necunoscută
ApoM	Ficat	HDL	Necunoscută
Apo(a)	Ficat	Lp(a)	Necunoscută

Notă: HDL, lipoproteine cu densitate înaltă; LCAT, lecitin-colesterol acil-transferază; VLDL, lipoproteine cu densitate foarte mică; IDL, lipoproteine cu densitate intermediară; LDL, lipoproteine cu densitate mică; Lp(a), lipoproteină A; LPL, lipoprotein-lipază.

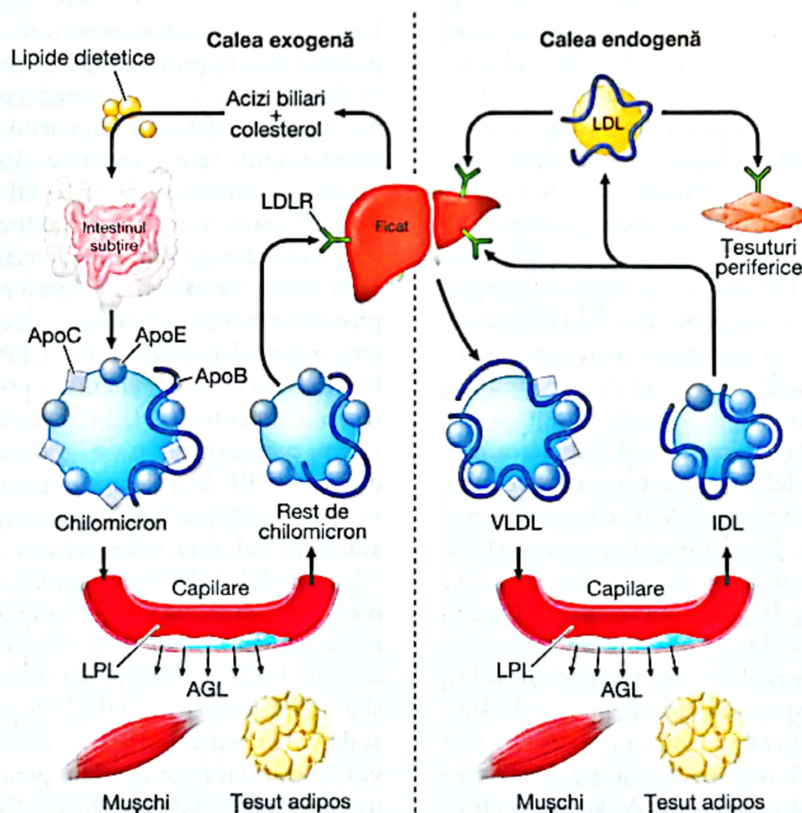


FIGURA 31-2

Căile exogenă și endogenă ale metabolismului lipoproteinelor. Calea exogenă transportă lipidele din dietă la periferie și la ficat. Calea endogenă transportă lipidele hepatice către periferie. LPL, lipoprotein-lipază; AGL, acizi grași liberi; VLDL, lipoproteine cu densitate foarte mică; IDL, lipoproteine cu densitate intermediară; LDL, lipoproteine cu densitate mică; LDLR, receptor pentru lipoproteine cu densitate mică.

eliberare de acizi grași liberi. ApoC-II, care este transferată de la HDL către chilomicronii circulanți, reprezintă un cofactor pentru LPL în această reacție. Acizii grași eliberați sunt captați de miocitele și adipocitele din vecinătate, fiind oxidați pentru generare de energie sau reesterificați și stocați sub formă de trigliceride. Unii acizi grași liberi eliberați se leagă la albumină înainte de a pătrunde în celule și sunt transportați către alte țesuturi, în special la ficat. Particulele de chilomicroni scad progresiv în dimensiuni pe măsură ce miezul hidrofob este hidrolizat și lipidele hidrofile (colesterol și fosfolipide) împreună cu apolipoproteinele de pe suprafața particulelor sunt transferate către HDL, rămânând astfel resturi de chilomicroni. Resturile de chilomicroni sunt îndepărtate rapid din circulație printr-un proces care necesită apoE ca ligand pentru receptorii din ficat. Prin urmare, doar foarte puțini (sau deloc) chilomicroni sunt prezenți în sânge după un repaus alimentar de 12 ore, cu excepția pacienților care prezintă tulburări ale metabolismului chilomicronilor.

TRANSPORTUL LIPIDELOR HEPATICE (CALEA ENDOGENĂ)

Calea endogenă de metabolizare a lipoproteinelor se referă la secreția hepatică și metabolizarea lipoproteinelor care conțin apoB (Fig. 31-2). Particulele VLDL seamănă cu chilomicronii în ceea ce privește compoziția proteică, dar conțin apoB-100 în loc de apoB-48 și au raport mai mare colesterol/trigliceride (aproximativ 1 mg de colesterol la fiecare 5 mg de trigliceride). Trigliceridele din VLDL se formează predominant prin esterificarea intrahepatică a acizilor grași cu lanț lung. Asamblarea trigliceridelor hepatice cu celelalte componente majore ale particulelor VLDL nascente (apoB-100, esteri de colesteril, fosfolipide și vitamină E) necesită acțiunea enzimei numită proteină microzomială de transfer al trigliceridelor (MTP, *microsomal triglyceride transfer protein*). După secreție în plasmă, particulele VLDL dobândesc copii multiple de apoE și apolipoproteine din seria C prin transfer de la HDL. La fel ca în cazul chilomicronilor, trigliceridele din VLDL sunt hidrolizate de LPL, mai ales în țesutul muscular și țesutul adipos. După disocierea resturilor de VLDL de la nivelul LPL, acestea sunt denumite IDL și conțin cantități aproximativ egale de colesterol și trigliceride. Ficatul scoate din circulație aproximativ 40-60% din IDL prin endocitoză mediată de receptorii pentru LDL, care se leagă la apoE. Restul IDL sunt remodelate de lipaza hepatică (HL), cu formare de LDL. În cursul acestui proces, cea mai mare parte a trigliceridelor din particule sunt hidrolizate și toate apolipoproteinele, cu excepția apoB-100, sunt transferate către alte lipoproteine. La majoritatea indivizilor, colesterolul din LDL reprezintă mai mult de jumătate din totalul colesterolului plasmatic. Aproximativ 70% din LDL circulante sunt scoase din circulație la nivel hepatic prin endocitoză mediată de receptorii pentru LDL. *Lipoproteina(a)* [Lp(a)] este o lipoproteină similară cu LDL din punct de vedere al compoziției lipidice, dar conține o proteină suplimentară numită *apolipoproteină(a)* [apo(a)]. Apo(a) este sintetizată în ficat și atașată la apoB-100 printr-o legătură disulfidică. Principalul organ care scoate Lp(a) din circulație este ficatul, însă calea de captare nu se cunoaște.

METABOLISMUL HDL ȘI TRANSPORTUL INVERS AL COLESTEROLULUI

Toate celulele nucleate sintetizează colesterol, însă numai hepatocitele și enterocitele pot excreta colesterolul din organism, în bilă sau în lumenul intestinal. La nivel hepatic, colesterolul este excretat în bilă în mod direct sau după transformare în acizi biliari. Colesterolul din celulele periferice este transportat de la membranele plasmatice ale acestor celule până la ficat și intestin printr-un proces numit „transport invers al colesterolului", care este facilitat de HDL (**Fig. 31-3**).

Particule HDL nascente sunt sintetizate de intestin și ficat. Moleculele nou secretate de apoA-I se combină rapid cu fosfolipide și colesterol neesterificat disponibile la locul de sinteză (intestin sau ficat), prin eflux facilitat de proteina membranară ABCA1 (*ATP-binding cassette protein A1*). Acest proces determină formarea unor particule discoidale de HDL, care apoi înglobează alte molecule de colesterol neesterificat de la periferie. În interiorul particulelor HDL, colesterolul este esterificat de lecitin-colesterol acil-transferază (LCAT), o enzimă plasmatică asociată cu HDL; moleculele de colesterol esterificat, care sunt mai hidrofobe, pătrund mai în profunzimea particulelor HDL. Pe măsură ce HDL acumulează mai mult colesterol esterificat, acestea devin mai sferice, iar în cursul lipolizei alte apolipoproteine și lipide sunt transferate către aceste particule de pe suprafața chilomicronilor și VLDL.

HDL-colesterolul este transportat la hepatocite printr-o cale indirectă și o cale directă. Esterii de colesterol din HDL pot fi transferați la schimb cu trigliceride către lipoproteine care conțin apoB, sub acțiunea proteinei de transfer a esterilor de colesterol (CETP). Ulterior, esterii de colesterol sunt scoși din circulație prin endocitoză mediată de receptorii pentru LDL. HDL-colesterolul poate fi de asemenea preluat în mod direct de hepatocite prin intermediul clasei BI de receptori de reciclare (SR-BI, *scavenger receptor class BI*), un receptor celular de suprafață care mediază transferul intracelular selectiv de lipide.

Particulele HDL sunt remodelate extensiv în compartimentul plasmatic, sub acțiunea unui număr mare de proteine de transfer al lipidelor și de lipaze. Proteina de transfer al fosfolipidelor are ca efect net transferul de fosfolipide de la alte lipoproteine către HDL. După schimbul lipidic mediat de CETP, particulele HDL îmbogățite în trigliceride devin un substrat mult mai bun pentru HL, care hidrolizează trigliceridele și fosfolipidele, generând astfel particule HDL mai mici. O enzimă înrudită numită *lipază endotelială* hidrolizează fosfolipidele HDL, generând particule HDL mai mici care sunt catabolizate mai rapid. Remodelarea HDL influențează metabolismul, funcțiile și concentrațiile plasmatice ale HDL.

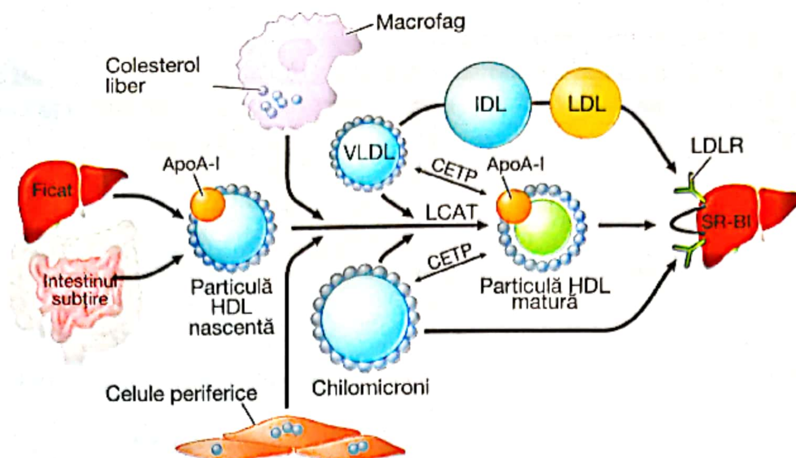


FIGURA 31-3
Metabolismul HDL și transportul invers al colesterolului. Această cale asigură transportul colesterolului în exces de la țesuturile periferice la ficat, în vederea excreției biliare. Ficatul și intestinul produc particule HDL nascente. Colesterolul liber este preluat de la macrofage și alte celule periferice și esterificat de către LCAT, cu formare de particule HDL mature. HDL-colesterolul poate fi preluat în mod selectiv de ficat prin acțiunea SR-BI (receptor de reciclare din clasa BI). Ca alternativă, esterii de colesterol din HDL pot fi transferați de către CETP de la HDL către VLDL și chilomicroni, care sunt preluate de ficat. LCAT, lecitin-colesterol acil-transferază; CETP, proteină de transfer a esterilor de colesterol; VLDL, lipoproteine cu densitate foarte mică; IDL, lipoproteine cu densitate intermediară; LDL, lipoproteine cu densitate mică; HDL, lipoproteine cu densitate înaltă; LDLR, receptor pentru lipoproteine cu densitate mică; TG, trigliceride.

TULBURĂRILE METABOLISMULUI LIPOPROTEINELOR

Frederickson și Levy au clasificat hiperlipoproteinemiile în funcție de tipul particulelor lipoproteice care se acumulează în sânge (tipurile I-V) (**Tabelul 31-3**). O schemă de clasificare bazată pe aspectele moleculare de etiologie și fiziopatologie completează acest sistem și formează baza pentru acest capitol. Identificarea și caracterizarea genelor responsabile pentru formele genetice de hiperlipidemie au oferit informații moleculare importante despre rolurile critice pe care apolipoproteinele structurale, enzimele și receptorii specifici le îndeplinesc în cadrul metabolismului lipidic (**Tabelul 31-4**).

AFECȚIUNI PRIMARE CARACTERIZATE PRIN CREȘTEREA NIVELULUI DE LIPOPROTEINE CARE CONȚIN APOB

Diverse boli genetice sunt asociate cu acumularea în plasmă a unor clase specifice de particule lipoproteice. În general, acestea pot fi împărțite în afecțiuni care determină creșterea nivelului de LDL-colesterol (LDL-C) (cu trigliceride normale) și afecțiuni care determină creșterea nivelului de trigliceride (Tabelul 31-4).

Tulburări lipidice asociate cu creșterea nivelului de LDL-C și nivel normal al trigliceridelor

Hipercolesterolemie familială (FH)

FH este o afecțiune autozomal codominantă, caracterizată prin concentrații plasmatice ridicate de LDL-C și valori normale ale trigliceridelor, formare de xantoame la nivelul tendoanelor și ateroscleroză coronariană prematură. FH este cauzată de un număr mare de mutații (> 900) ale genei care codifică receptorul pentru LDL. Are incidență mai mare în anumite populații fondatoare, cum ar fi sud-africani, libanezi creștini și canadieni francezi. În FH, nivelul crescut de LDL-C este cauzat de producția crescută de LDL din IDL și catabolismul diminuat al particulelor LDL din sânge. Există un efect genetic proporțional, astfel încât indivizii cu două alele mutante ale receptorului LDL (FH homozigotă) sunt afectați mult mai mult decât cei cu o singură alelă mutantă (FH heterozigotă).

Pe plan mondial, incidența FH homozigote este aproximativ un caz la un milion de persoane. În funcție de nivelul activității receptorilor pentru LDL (măsurată la fibroblaștii cutanați), pacienții cu FH homozigotă pot fi împărțiți în două grupe: cei cu activitate < 2% din normal a receptorilor pentru LDL (receptori negativi) și cei cu activitate 2-25% din normal a receptorilor pentru LDL (receptori anormali). La majoritatea pacienților cu FH homozigotă apar în copilărie xantoame cutanate la nivelul mâinilor, al articulațiilor de la mâini, al coatelor, genunchilor, călcâielor și al regiunii gluteale. Colesterolul total este de obicei > 500 mg/dL, dar poate ajunge și > 1 000 mg/dL. Complicația devastatoare a FH homozigote este ateroscleroza accelerată, care poate produce handicap sau deces inclusiv în copilărie. Ateroscleroza apare prima dată de obicei la nivelul rădăcinii aortei, unde produce stenoză aortică valvulară sau supravalvulară, după care se extinde în general către ostiile coronare, care din acest motiv se stenozează. Copiii cu FH homozigotă dezvoltă adeseori ateroscleroză coronariană simptomatică înainte de pubertate; simptomele

TABELUL 31-3

CLASIFICAREA FREDERICKSON A HIPERLIPOPROTEINEMIILOR

FENOTIP	I	IIA	IIB	III	IV	V
Lipoproteine crescute	Chilomicroni	LDL	LDL și VLDL	Resturi de chilomicroni și VLDL	VLDL	Chilomicroni și VLDL
Trigliceride	++++	-	++	++ / +++	++	++++
Colesterol	+ / ++	+++	++ / +++	++ / +++	- / +	++ / +++
LDL-colesterol	↓	↑	↑	↓	↓	↓
HDL-colesterol	+++	+	++	++	++	+++
Aspectul plasmei	Lăptos	Limpede	Limpede	Turbulent	Turbulent	Lăptos
Xantoame	Eruptive	Tendoane, tuberozități	Absente	Palmare, tubero-eruptive	Absente	Eruptive
Pancreatită	+++	0	0	0	0	+++
Ateroscleroză coronariană	0	+++	+++	+++	+ / -	+ / -
Ateroscleroză periferică	0	+	+	++	+ / -	+ / -
Defecte moleculare	LPL și apoC-II	Receptor pentru LDL, ApoB-100, PCSK9, ARH, ABCG5 și ABCG8	Necunoscute	ApoE	ApoA-V și necunoscute	ApoA-V și necunoscute
Nomenclatură genetică	FCS	FH, FDB, ADH, ARH, sitosterolemie	FCHL	FDBL	FHTG	FHTG

Notă: LPL, lipoprotein-lipază; apo, apolipoproteină; FCS, sindrom de chilomicronemie familială; FH, hipercolesterolemie familială; FDB, apoB anormală familială; ARH, hipercolesterolemie autozomal recesivă; ADH, hipercolesterolemie autozomal dominantă; FCHL, hiperlipidemie combinată familială; FDBL, disbetalipoproteinemie familială; FHTG, hipertrigliceridemie familială.

pot fi atipice, iar moartea subită este frecventă. În absența tratamentului, pacienții cu FH homozigotă și receptori negativi supraviețuiesc rareori mai mult de 20 ani; pacienții cu receptori anormali au prognostic mai bun, însă aproape invariabil dezvoltă boală vasculară aterosclerotică manifestă clinic înainte de 30 ani și adeseori mult mai devreme. Afectarea vaselor carotide și femurale apare mai târziu și de obicei nu are semnificație clinică.

Se recomandă o anamneză atentă, iar concentrațiile plasmatice ale lipidelor ar trebui măsurate la părinți și la alte rude de gradul întâi ale pacienților cu FH homozigotă. Diagnosticul de FH homozigotă poate fi confirmat prin biopsie cutanată și măsurarea activității receptorilor LDL la fibroblaștii din cultură sau prin cuantificarea numărului de receptori pentru LDL pe suprafețele limfocitelor folosind tehnologia de sortare celulară. Există și teste moleculare pentru definirea mutațiilor receptorilor pentru LDL prin secvențiere ADN.

La pacienții cu FH homozigotă, terapia combinată cu un inhibitor de HMG-CoA reductază și un inhibitor al absorbției de colesterol conduce uneori la reduceri relativ modeste ale concentrațiilor plasmatice de LDL-C. Pacienții cu FH homozigotă necesită întotdeauna și alte tratamente hipolipemiante. Deoarece din punct de vedere cantitativ ficatul este organul cel mai important pentru scoaterea din circulație a LDL prin intermediul receptorilor pentru LDL, transplantul hepatic este eficace pentru scăderea concentrațiilor plasmatice de LDL-C la pacienții cu această boală. Însă transplantul hepatic este asociat cu riscuri substanțiale, inclusiv necesitatea de tratament imunosupresiv pe termen lung. Opțiunea terapeutică de elecție la momentul actual pentru pacienții cu FH homozigotă este afereza LDL (un proces prin care particulele de LDL sunt scoase în mod selectiv din circulație), care permite uneori involuția xantoamelor și poate încetini progresia aterosclerozei. Inițierea aferezei LDL ar trebui întârziată în general până la vârsta de 5 ani, cu excepția situațiilor în care există semne de boală aterosclerotică vasculară.

FH heterozigotă este cauzată de moștenirea unei alele mutante a receptorilor pentru LDL; incidența ei este aproximativ 1 la 500 de persoane pe plan mondial, fapt care o face una dintre cele mai frecvente afecțiuni monogenice. Se caracterizează prin concentrații plasmatice ridicate de LDL-C (de obicei 200-400 mg/dL) și nivel normal al trigliceridelor. Pacienții cu FH heterozigotă au hipercolesterolemie la naștere, cu toate că boala nu este detectată decât la vârsta adultă, de obicei în urma detectării hipercolesterolemiei la un control de rutină sau a apariției unor xantoame tendinoase ori a simptomelor bolii aterosclerotice coronariene (BC). Deoarece boala este codominantă și are penetranță înaltă (> 90%), de obicei unul dintre părinți și 50% dintre frații și surorile pacienților au de asemenea

TABELUL 31-4

HIPERLIPOPROTEINEMII PRIMARE CAUZATE DE MUTAȚII MONOGENICE CUNOSCUTE

AFECȚIUNE GENETICĂ	DEFECT GENETIC	LIPOPROTEINE CRESCUTE	MANIFESTĂRI CLINICE	TRANSMITERE GENETICĂ	INCIDENȚĂ ESTIMATĂ
Deficit de lipoprotein-lipază	LPL (*LPL*)	Chilomicroni	Xantoame eruptive, hepatosplenomegalie, pancreatită	AR	1/1 000 000
Deficit familial de apolipoproteină C-II	ApoC-II (*APOC2*)	Chilomicroni	Xantoame eruptive, hepatosplenomegalie, pancreatită	AR	< 1/1 000 000
Deficit de ApoA-V	ApoA-V (*APOAV*)	Chilomicroni, VLDL	Xantoame eruptive, hepatosplenomegalie, pancreatită	AD	< 1/1 000 000
Deficit familial de lipază hepatică	Lipază hepatică (*LIPC*)	Resturi de VLDL	Ateroscleroză prematură, pancreatită	AR	< 1/1 000 000
Disbetalipoproteinemie familială	apoE (*APOE*)	Resturi de chilomicroni și VLDL	Xantoame palmare și tubero-eruptive, BC, BVP	AR AD	1/10 000
Hipercolesterolemie familială	Receptor pentru LDL (*LDLR*)	LDL	Xantoame tendinoase, BC	AD	1/500
Deficit familial de apoB-100	apoB-100 (*APOB*) ($Arg_{3500} \rightarrow Gln$)	LDL	Xantoame tendinoase, BC	AD	< 1/1 000
Hipercolesterolemie autozomal dominantă	PCSK9 (*PCSK9*)	LDL	Xantoame tendinoase, BC	AD	< 1/1 000 000
Hipercolesterolemie autozomal recesivă	ARH (*ARH*)	LDL	Xantoame tendinoase, BC	AR	< 1/1 000 000
Sitosterolemie	*ABCG5* sau *ABCG8*	LDL	Xantoame tendinoase, BC	AR	< 1/1 000 000

Notă: LPL, lipoprotein-lipază; LDL, lipoproteine cu densitate mică; VLDL, lipoproteine cu densitate foarte mică; ARH, hipercolesterolemie autozomal recesivă; BC, boală coronariană; BVP, boală vasculară periferică; AR, autozomal recesiv; AD, autozomal dominant.

hipercolesterolemie. Istoricul familial este adeseori pozitiv pentru BC la rudele unuia dintre părinți. Prezența unui arc corneean este frecventă, iar xantoamele tendinoase care afectează fața dorsală a mâinilor, coatelor, genunchilor și mai ales tendoanele lui Achille sunt prezente la aproximativ 75% dintre pacienți. Vârsta la care BC debutează este foarte variabilă și depinde parțial de defectele moleculare caracteristice ale genei care codifică receptorul pentru LDL, precum și de factorii de risc cardiaci coexistenți. Pacienții cu FH heterozigotă și concentrații plasmatice ridicate de Lp(a) par a avea risc mai mare de complicații cardiovasculare. Bărbații netratați cu FH heterozigotă au risc aproximativ 50% de infarct miocardic până la vârsta de 60 de ani. Deși boala aterosclerotică debutează mai târziu la femeile cu FH, incidența bolii coronariene (BC) este semnificativ mai mare la femeile cu FH decât în populația generală de sex feminin.

Nu există un test diagnostic definitiv pentru FH heterozigotă. Deși la cei cu FH heterozigotă nivelul funcțional al receptorilor pentru LDL în fibroblaștii cutanați este relativ redus, există un grad semnificativ de suprapunere cu nivelul activității receptorilor pentru LDL din fibroblaștii normali. Recent au fost dezvoltate teste moleculare pentru identificarea mutațiilor la nivelul secvențelor ADN, însă utilitatea clinică a precizării exacte a mutațiilor nu a fost demonstrată. Stabilirea clinică a diagnosticului nu reprezintă o problemă, însă excluderea diagnosticului de hipotiroidie, sindrom nefrotic și boală hepatică obstructivă este critică înainte de inițierea terapiei.

Pacienții cu FH ar trebui tratați agresiv pentru a scădea concentrațiile plasmatice de LDL-C. Este recomandată inițierea unei diete cu conținut scăzut de colesterol și grăsimi, însă aproape toți pacienții cu FH heterozigotă necesită terapie hipolipemiantă. Statinele sunt eficace pentru FH heterozigotă, însă terapia combinată cu adăugarea unui inhibitor al absorbției de colesterol este frecvent necesară, iar uneori trebuie adăugat și un al treilea medicament, cum ar fi un chelator de acizi biliari sau acid nicotinic. Pacienții cu FH heterozigotă la care nivelul de colesterol nu poate fi controlat în mod adecvat prin tratament farmacologic sunt candidați pentru afereză LDL.

Deficitul familial de ApoB-100 (FDB)

Este o afecțiune cu transmitere dominantă, care, din punct de vedere clinic, seamănă cu FH heterozigotă. FDB este o cauză rară de hipercolesterolemie, cu excepția populațiilor care conțin un număr semnificativ de indivizi cu ascendență germană, în care prevalența poate ajunge la 1/1 000. Această boală se caracterizează prin valori crescute ale LDL-C plasmatic (cu trigliceride normale), xantoame tendinoase și incidență ridicată a ASCVD premature. FDB este cauzată de mutații ale domeniului de legare la

receptorii pentru LDL ai apoB-100. Majoritatea pacienților cu FDB au o mutație care produce înlocuirea glutaminei cu arginină la poziția 3 500 a apoB-100, cu toate că alte mutații mai rare au fost raportate că produc această boală. Din cauza mutației apoB-100, LDL se leagă cu afinitate redusă la receptorii pentru LDL, astfel încât sunt eliminate din circulație într-o măsură mai mică. Pacienții cu FDB nu pot fi diferențiați clinic de cei cu FH heterozigotă, cu toate că la pacienții cu FDB concentrațiile plasmatice de LDL-C sunt mai mici decât la cei cu FH heterozigotă. Mutațiile genei care codifică apoB-100 pot fi detectate în mod direct, însă testarea genetică nu este încurajată la momentul actual, deoarece tratamentul recomandat pentru FDB este identic cu cel pentru FH heterozigotă.

Hipercolesterolemia autozomal recesivă (ARH)

ARH este o boală rară (cu excepția Sardiniei, Italia) cauzată de mutații ale unei proteine (ARH, numită și *proteină adaptoare a LDLR*) implicate în endocitoza mediată de receptori ai LDL la nivel hepatic. Din punct de vedere clinic, ARH seamănă cu FH homozigotă și se caracterizează prin hipercolesterolemie, xantoame tendinoase și boală coronariană prematură. Valorile colesterolului sunt intermediare între cele observate la pacienți cu FH homozigotă și cele de la pacienți cu FH heterozigotă. Funcția receptorilor pentru LDL la fibroblaștii din cultură este normală sau doar ușor redusă, în timp ce funcția receptorilor pentru LDL din limfocite și ficat este neglijabilă. Spre deosebire de FH homozigotă, hiperlipidemia răspunde parțial la tratamentul cu inhibitori de HMG-CoA reductază, însă acești pacienți necesită de obicei afereză LDL pentru scăderea nivelului plasmatic de LDL-C.

Hipercolesterolemia autozomal dominantă (ADH)

ADH este o boală rară, cauzată de o mutație activatoare a proprotein-convertazei subtilizină/kexină de tip 9 (PCSK9). Activitatea ridicată a PCSK9 pare să producă hipercolesterolemie prin creșterea ratei de degradare a receptorilor pentru LDL la nivel hepatic, fapt care reduce astfel preluarea LDL din circulație. Interesant este că mutațiile inactivatoare ale acestei gene determină scăderea nivelului de LDL-C (vezi mai jos).

Sitosterolemia

Aceasta este o boală autozomal recesivă rară, cauzată de mutații ale unuia dintre cei doi membri ai familiei de proteine transportoare cu casetă de legare a ATP-ului (ABC, *ATP-binding cassette*), ABCG5 și ABCG8. Aceste gene sunt exprimate la nivel intestinal și hepatic, unde proteinele corespunzătoare formează un complex funcțional care pompează fitosteroli (de exemplu, sitosterol, campesterol) și steroli animali (predominant colesterol) din enterocite în lumenul intestinal și din hepatocite în bilă. La indivizii normali, < 5% dintre fitosterolii din dietă sunt absorbiți în porțiunea proximală a intestinului subțire și transportați la ficat. Fitosterolii transportați la ficat de chilomicroni sunt secretați în mod preferențial în bilă, astfel încât concentrațiile tisulare și plasmatice de fitosteroli sunt în mod normal foarte mici. La pacienții cu sitosterolemie, absorbția intestinală a fitosterolilor este ridicată și excreția biliară de steroli este scăzută, ceea ce conduce la concentrații plasmatice și tisulare crescute ale sitosterolilor și ale altor fitosteroli.

În sitosterolemie este afectat și transportul colesterolului. Pacienții cu sitosterolemie au de obicei niveluri plasmatice crescute de LDL-colesterol. Aceștia dezvoltă xantoame tendinoase și ateroscleroză prematură, putând fi diagnosticați în mod eronat cu FH. O caracteristică clinică distinctivă a acestei boli este hemoliza periodică, probabil secundară încorporării de fitosteroli în membrana eritrocitelor. Hipercolesterolemia la pacienții cu sitosterolemie răspunde neobișnuit de puternic la reducerea conținutului dietetic de colesterol. Diagnosticul de sitosterolemie ar trebui suspectat la pacienți la care nivelul plasmatic de colesterol scade cu > 40% în urma adoptării unei diete cu conținut scăzut de colesterol.

Diagnosticul de sitosterolemie se confirmă prin demonstrarea creșterii nivelului plasmatic de sitosterol folosind cromatografia cu gaz. Hipercolesterolemia nu răspunde la tratament cu inhibitori de HMG-CoA reductază; însă chelatorii de acizi biliari și inhibitorii absorbției colesterolului (de exemplu, ezetimib) sunt eficace pentru reducerea nivelului plasmatic de steroli la acești indivizi.

Hipercolesterolemia poligenică

Această afecțiune se caracterizează prin hipercolesterolemie cauzată de creșterea LDL-C, în asociere cu valori normale ale trigliceridelor plasmatice și absența unor cauze secundare de hipercolesterolemie. Nivelul plasmatic de LDL-C nu este de obicei la fel de crescut ca în FH și FDB. Studiile familiale sunt utile pentru a diferenția hipercolesterolemia poligenică de afecțiunile monogenice descrise mai sus; jumătate dintre rudele de gradul întâi ale pacienților cu FH și FDB au hipercolesterolemie, în timp ce doar < 10% dintre rudele de gradul întâi ale pacienților cu hipercolesterolemie poligenică au hipercolesterolemie. Tratamentul hipercolesterolemiei poligenice este identic cu cel al altor forme de hipercolesterolemie.

Dislipidemii asociate cu hipertrigliceridemie

Sindromul de chilomicronemie familială (hiperlipoproteinemie de tip I; deficit de lipoprotein-lipază și ApoC-II)

După cum a fost precizat mai sus, LPL este necesară pentru hidroliza trigliceridelor din chilomicroni și VLDL, iar apoC-II reprezintă un cofactor pentru LPL (Fig. 31-2). Deficitul genetic sau inactivitatea oricăreia dintre aceste proteine afectează lipoliza și determină creșterea marcantă a concentrației chilomicronilor plasmatici. La acești pacienți poate fi crescut și nivelul de VLDL, dar chilomicronemia predomină. Plasma recoltată după repaus alimentar este turbulentă, iar, dacă se lasă la 4°C timp de câteva ore, chilomicronii se ridică la suprafață formând un supernatant cremos. În aceste boli – numite *sindroame de chilomicronemie familială* – nivelul trigliceridelor este aproape întotdeauna > 1 000 mg/dL. Concentrația colesterolului este de asemenea ridicată, însă într-o măsură mult mai mică.

Deficitul de LPL se transmite autozomal recesiv și are prevalență de aproximativ 1/1 000 000. *Deficitul de ApoC-II* este de asemenea recesiv și are prevalență chiar mai mică decât deficitul de LPL. Aceste afecțiuni sunt cauzate de multiple mutații distincte ale genelor care codifică LPL și apoC-II. Heterozigoții pentru LPL au trigliceride plasmatice normale sau doar ușor/moderat crescute, în timp ce indivizii heterozigoți pentru mutații ale apoC-II nu au hipertrigliceridemie.

Atât deficitul de LPL, cât și de apoC-II se manifestă de obicei în copilărie prin episoade recurente de durere abdominală severă, cauzată de pancreatită acută. La examinarea fundului de ochi vasele sangvine retiniene apar opalescente (lipemia retinalis). Pacienții prezintă adeseori xantoame eruptive (papule mici de culoare gălbuie) dispuse în grupuri pe spate, fese și suprafețele de extensie ale membrelor superioare și inferioare. Aceste leziuni cutanate sunt de obicei indolore și pot deveni pruriginoase. Hepatosplenomegalia apare din cauza captării din circulație a chilomicronilor de către celulele reticuloendoteliale hepatice și splenice. Din motive necunoscute, unii pacienți cu chilomicronemie persistentă și pronunțată nu dezvoltă niciodată pancreatită, xantoame eruptive sau hepatosplenomegalie. ASCVD prematură nu reprezintă în general o trăsătură clinică a sindroamelor de chilomicronemie familială.

Diagnosticul deficitului de LPL și apoC-II se stabilește enzimatic în laboratoare specializate, prin evaluarea activității lipolitice (asupra trigliceridelor) în plasma heparinizată. Sângele se recoltează după administrare intravenoasă de heparină, efectuată pentru eliberarea LPL atașată la endoteliu. Activitatea LPL este puternic redusă atât în cazul deficitului de LPL, cât și de apoC-II; la pacienții cu deficit de apoC-II această activitate se normalizează după adăugare de plasmă normală (care conține apoC-II).

Principala măsură terapeutică pentru sindroamele de chilomicronemie familială este limitarea aportului dietetic de grăsimi (până la numai 15 g/zi), cu administrare suplimentară de vitamine liposolubile. Discuțiile cu un nutriționist familiarizat cu această boală sunt esențiale. Suplimentarea calorică folosind trigliceride cu lanț mediu – care se absorb direct în circulația portală – ar putea fi utilă, dar se asociază cu fibroză hepatică dacă este folosită timp îndelungat. Dacă numai restricția aportului dietetic de grăsimi nu este eficace pentru combaterea chilomicronemiei, pot fi avute în vedere uleiurile de pește, care s-au dovedit utile la anumiți pacienți. La indivizii cu deficit de apoC-II se poate administra plasmă proaspătă, congelată, în scopul combaterii chilomicronemiei, aceasta conținând apoC-II. Tratamentul pacienților cu sindrom de chilomicronemie familială este dificil în special în cursul sarcinii, când producția de VLDL este crescută și poate face necesară plasmafereza pentru îndepărtarea chilomicronilor din circulație.

Deficitul de ApoA-V

O apolipoproteină nou descoperită – numită *ApoA-V* – circulă la concentrații mult mai mici decât majoritatea celorlalte apolipoproteine. Indivizii care sunt dublu heterozigoți, având o alelă cu o mutație care determină oprirea prematură a sintezei de ApoA-V și o alelă cu o variantă de secvență asociată cu nivel crescut de trigliceride, au chilomicronemie cu debut tardiv. Mecanismul exact de acțiune al ApoA-V nu se cunoaște, dar se pare că această proteină este necesară pentru asocierea VLDL și a chilomicronilor cu LPL.

Deficitul de lipază hepatică

HL este un membru al aceleiași familii de gene din care face parte și LPL; hidrolizează trigliceridele și fosfolipidele prezente în resturile de lipoproteine și în HDL. Deficitul de HL este o boală autozomal recesivă foarte rară, caracterizată prin niveluri plasmatice crescute de colesterol și trigliceride (hiperlipidemie mixtă) cauzate de acumularea resturilor de lipoproteine circulante, alături de concentrații normale sau crescute de HDL-C. Diagnosticul se confirmă prin măsurarea activității HL în plasma recoltată după administrare de heparină. Din cauza numărului mic de pacienți cu deficit de HL, asocierea acestui defect genetic cu ASCVD nu se cunoaște cu precizie, însă terapia hipolipemiantă este recomandată.

Disbetalipoproteinemia familială (hiperlipoproteinemie de tip III)

La fel ca deficitul de HL, disbetalipoproteinemia familială (FDBL) (cunoscută și sub denumirea de *hiperlipoproteinemie de tip III* sau *boală familială cu bandă β largă*) se caracterizează prin hiperlipidemie mixtă secundară acumulării resturilor de particule lipoproteice. ApoE se găsește în copii multiple în resturile de chilomicroni și VLDL și mediază captarea acestora de către receptorii hepatici pentru lipoproteine (Fig. 31-2). FDBL este cauzată de variante genetice ale apoE care interferează cu capacitatea acesteia de a se lega la receptorii pentru lipoproteine. Gena *APOE* are secvență polimorfă, ceea ce conduce la expresia a trei izoforme comune: apoE3 (cea mai frecventă) și apoE2 și apoE4 (ambele diferite de apoE3 printr-un singur aminoacid). Deși se asociază cu valori ușor mai mari de LDL-C și risc crescut de BC, alela apoE4 nu este asociată cu FDBL. La pacienții cu alela apoE4 există incidență crescută a bolii Alzheimer cu debut tardiv. ApoE2 are afinitate mai mică pentru receptorii de LDL; prin urmare, resturile de chilomicroni și VLDL care conțin apoE2 sunt captate din plasmă într-o măsură mai mică. Indivizii homozigoți pentru alela E2 (genotip E2/E2) reprezintă cel mai mare subgrup de pacienți cu FDBL.

Aproximativ 0,5% din populația generală cuprinde homozigoți apoE2/E2, însă doar o mică parte dintre acești indivizi dezvoltă FDBL. În majoritatea cazurilor există un alt factor identificabil care precipită dezvoltarea hiperlipoproteinemiei. Cei mai frecvenți factori precipitanți sunt aportul crescut de lipide, diabetul zaharat, obezitatea, hipotiroidia, afecțiunile renale, deficitul de estrogen, consumul de alcool și folosirea anumitor medicamente. Alte mutații ale apoE pot cauza o formă dominantă de FDBL în care hiperlipidemia se manifestă complet, inclusiv la heterozigoți, însă aceste mutații sunt rare.

Pacienții cu FDBL prezintă la vârsta adultă xantoame, boală coronariană prematură și afectare vasculară periferică. Această boală se manifestă clinic rareori la femei înainte de

menopauză. Persoanele cu FDBL prezintă două tipuri distincte de xantoame – tubo-eruptive și palmare. Xantoamele tubo-eruptive apar sub forma unor grupuri de papule mici localizate pe coate, genunchi și fese, care pot crește până la dimensiunile unor mici boabe de strugure. Xantoamele palmare (numite și *xanthomata striata palmaris*) sunt leziuni de culoare galben-portocalie a șanțurilor cutanate de la nivelul palmelor și al articulațiilor mâinilor. În FDBL, nivelul plasmatic al colesterolului și al trigliceridelor este adeseori crescut într-o măsură similară, valoarea LDL-C măsurată direct este mică, iar concentrația de HDL-C este de obicei normală (spre deosebire de nivelul scăzut de HDL-C observat la pacienții cu trigliceride crescute).

Abordările tradiționale pentru diagnosticarea acestei afecțiuni sunt electroforeza lipoproteinelor (bandă β largă) și ultracentrifugarea (raport > 0,30 între VLDL-C și trigliceridele plasmatice totale). Evaluarea proteinelor (fenotipare apoE) și metodele pe bază de ADN (genotiparea apoE) se pot folosi pentru a confirma starea de heterozigot apoE2. Însă absența genotipului apoE2/2 nu exclude diagnosticul de FDBL, deoarece alte mutații ale apoE pot cauza această boală.

Deoarece FDBL se asociază cu risc crescut de ASCVD prematură, aceasta ar trebui tratată în mod agresiv. Persoanele cu FDBL sunt afectate într-o măsură mai mare de boală vasculară periferică în comparație cu FH. Alte afecțiuni metabolice care agravează hiperlipidemia (vezi mai sus) ar trebui tratate activ. Pacienții cu FDBL răspund de obicei foarte bine la măsurile dietetice, pentru ei fiind foarte eficace dietele pentru scădere ponderală și cu conținut scăzut de colesterol și grăsimi. Consumul de alcool ar trebui limitat. Inhibitorii de HMG-CoA reductază, fibrații și niacina sunt în general eficace pentru tratamentul FDBL, iar uneori este necesară folosirea lor în asociere.

Hipertrigliceridemia familială (FHTG)

FHTG este o boală autozomal dominantă relativ rară (aproximativ 1/500), cu etiologie necunoscută, caracterizată prin concentrații ușor crescute ale trigliceridelor plasmatice, însoțite de creșteri relativ mici ale nivelului de colesterol. Deoarece clasa principală de lipoproteine care este crescută în această boală este VLDL, pacienții cu această afecțiune sunt considerați frecvent că prezintă *hiperlipoproteinemie de tip IV* (clasificarea Frederickson, Tabelul 31-3). Concentrațiile plasmatice ridicate de VLDL sunt cauzate de producția crescută de VLDL, catabolismul diminuat al VLDL sau o combinație a acestor mecanisme. Unii pacienți cu FHTG au o formă mai severă de hiperlipidemie, în care atât VLDL, cât și chilomicronii sunt crescuți (hiperlipidemie de tip V), deoarece aceste două clase de lipoproteine concurează pentru aceeași cale lipolitică. Aportul crescut de carbohidrați simpli, obezitatea, rezistența la insulină, consumul de alcool și tratamentul cu estrogen – factori care măresc sinteza de VLDL – pot exacerba acest sindrom. În multe familii, FHTG nu pare să fie asociat cu risc crescut de ASCVD.

Diagnosticul de FHTG este sugerat de triada trigliceride plasmatice crescute (250-1 000 mg/dL), colesterol normal sau doar ușor crescut (< 250 mg/dL) și nivel plasmatic redus de HDL-C. Concentrațiile plasmatice de LDL-C nu sunt de obicei ridicate și adeseori sunt scăzute din cauza metabolizării anormale a particulelor bogate în trigliceride. Identificarea altor rude de gradul întâi cu hipertrigliceridemie este utilă pentru stabilirea diagnosticului. Diagnosticul de FDBL și FCHL (hiperlipidemie familială combinată) ar trebui de asemenea exclus, deoarece aceste două afecțiuni sunt asociate cu risc semnificativ crescut de ASCVD. În FHTG, nivelul de apoB este mai mic și raportul dintre TG plasmatice și colesterol este mai mare decât în FDBL și FCHL.

Este important să se ia în considerare și să se excludă cauzele secundare de hipertrigliceridemie (**Tabelul 31-5**) înainte de a stabili diagnosticul de FHTG. Tratamentele hipolipemiante pot fi adeseori evitate dacă se iau măsuri dietetice adecvate și se modifică stilul de viață. La pacienții care încă au trigliceridele plasmatice > 500 mg/dL după tratament prin măsuri dietetice și exerciții fizice, ar trebui luat în considerare tratamentul farmacologic pentru a evita dezvoltarea chilomicronemiei și a pancreatitei. Tratamente rezonabile de primă linie pentru FHTG sunt fibrații și uleiurile de pește (acizi grași omega 3), iar pentru această afecțiune poate fi luată în considerare și administrarea de niacină.

Hiperlipidemia combinată familială

FCHL se caracterizează în general prin creșteri moderate ale trigliceridelor plasmatice (VLDL) și ale colesterolului (LDL) și valori scăzute ale HDL-C. Este cea mai frecventă dislipidemie ereditară, având prevalență aproximativ 1/200 persoane. Aproximativ 20% dintre pacienții care dezvoltă BC înainte de vârsta de 60 de ani au FCHL. Boala se transmite autozomal dominant, iar pacienții pot avea unul din trei fenotipuri posibile: (1) concentrații plasmatice ridicate de LDL-C, (2) concentrații plasmatice ridicate de trigliceride din cauza creșterii VLDL-C sau (3) concentrații plasmatice de LDL-C și VLDL-C. O caracteristică tipică a FCHL este că profilul lipoproteic poate varia între aceste trei fenotipuri de-a lungul timpului, fiind dependent totodată de factori precum dieta. FCHL se poate manifesta în copilărie, dar de obicei tabloul clinic devine complet doar la vârsta adultă. În asociere cu această hiperlipidemie se găsește un grup de alți factori de risc metabolic, cum ar fi obezitate, intoleranță la glucoză, rezistență la insulină și hipertensiune arterială (așa-numitul sindrom metabolic, Cap. 32). Acești pacienți nu dezvoltă xantoame.

Pacienții cu FCHL au aproape întotdeauna concentrații plasmatice de apoB semnificativ crescute. Nivelul de apoB este disproporționat de mare în raport cu concentrația LDL-C plasmatic, fapt care indică prezența unor particule mici și dense de LDL, caracteristice pentru acest sindrom. *Hiperapobetalipoproteinemia*, un termen folosit pentru a descrie starea în care nivelul plasmatic de apoB este ridicat, în timp ce nivelul de LDL-C este normal, reprezintă probabil o formă de FCHL. Indivizii cu FCHL manifestă același defect metabolic, și anume hiperproducția hepatică de VLDL.

menopauză. Persoanele cu FDBL prezintă două tipuri distincte de xantoame – tubo-eruptive și palmare. Xantoamele tubo-eruptive apar sub forma unor grupuri de papule mici localizate pe coate, genunchi și fese, care pot crește până la dimensiunile unor mici boabe de strugure. Xantoamele palmare (numite și *xanthomata striata palmaris*) sunt leziuni de culoare galben-portocalie a șanțurilor cutanate de la nivelul palmelor și al articulațiilor mâinilor. În FDBL, nivelul plasmatic al colesterolului și al trigliceridelor este adeseori crescut într-o măsură similară, valoarea LDL-C măsurată direct este mică, iar concentrația de HDL-C este de obicei normală (spre deosebire de nivelul scăzut de HDL-C observat la pacienții cu trigliceride crescute).

Abordările tradiționale pentru diagnosticarea acestei afecțiuni sunt electroforeza lipoproteinelor (bandă β largă) și ultracentrifugarea (raport > 0,30 între VLDL-C și trigliceridele plasmatice totale). Evaluarea proteinelor (fenotipare apoE) și metodele pe bază de ADN (genotiparea apoE) se pot folosi pentru a confirma starea de heterozigot apoE2. Însă absența genotipului apoE2/2 nu exclude diagnosticul de FDBL, deoarece alte mutații ale apoE pot cauza această boală.

Deoarece FDBL se asociază cu risc crescut de ASCVD prematură, aceasta ar trebui tratată în mod agresiv. Persoanele cu FDBL sunt afectate într-o măsură mai mare de boală vasculară periferică în comparație cu FH. Alte afecțiuni metabolice care agravează hiperlipidemia (vezi mai sus) ar trebui tratate activ. Pacienții cu FDBL răspund de obicei foarte bine la măsurile dietetice, pentru ei fiind foarte eficace dietele pentru scădere ponderală și cu conținut scăzut de colesterol și grăsimi. Consumul de alcool ar trebui limitat. Inhibitorii de HMG-CoA reductază, fibrații și niacina sunt în general eficace pentru tratamentul FDBL, iar uneori este necesară folosirea lor în asociere.

Hipertrigliceridemia familială (FHTG)

FHTG este o boală autozomal dominantă relativ rară (aproximativ 1/500), cu etiologie necunoscută, caracterizată prin concentrații ușor crescute ale trigliceridelor plasmatice, însoțite de creșteri relativ mici ale nivelului de colesterol. Deoarece clasa principală de lipoproteine care este crescută în această boală este VLDL, pacienții cu această afecțiune sunt considerați frecvent că prezintă *hiperlipoproteinemie de tip IV* (clasificarea Frederickson, Tabelul 31-3). Concentrațiile plasmatice ridicate de VLDL sunt cauzate de producția crescută de VLDL, catabolismul diminuat al VLDL sau o combinație a acestor mecanisme. Unii pacienți cu FHTG au o formă mai severă de hiperlipidemie, în care atât VLDL, cât și chilomicronii sunt crescuți (hiperlipidemie de tip V), deoarece aceste două clase de lipoproteine concurează pentru aceeași cale lipolitică. Aportul crescut de carbohidrați simpli, obezitatea, rezistența la insulină, consumul de alcool și tratamentul cu estrogen – factori care măresc sinteza de VLDL – pot exacerba acest sindrom. În multe familii, FHTG nu pare să fie asociat cu risc crescut de ASCVD.

Diagnosticul de FHTG este sugerat de triada trigliceride plasmatice crescute (250-1 000 mg/dL), colesterol normal sau doar ușor crescut (< 250 mg/dL) și nivel plasmatic redus de HDL-C. Concentrațiile plasmatice de LDL-C nu sunt de obicei ridicate și adeseori sunt scăzute din cauza metabolizării anormale a particulelor bogate în trigliceride. Identificarea altor rude de gradul întâi cu hipertrigliceridemie este utilă pentru stabilirea diagnosticului. Diagnosticul de FDBL și FCHL (hiperlipidemie familială combinată) ar trebui de asemenea exclus, deoarece aceste două afecțiuni sunt asociate cu risc semnificativ crescut de ASCVD. În FHTG, nivelul de apoB este mai mic și raportul dintre TG plasmatice și colesterol este mai mare decât în FDBL și FCHL.

Este important să se ia în considerare și să se excludă cauzele secundare de hipertrigliceridemie (**Tabelul 31-5**) înainte de a stabili diagnosticul de FHTG. Tratamentele hipolipemiante pot fi adeseori evitate dacă se iau măsuri dietetice adecvate și se modifică stilul de viață. La pacienții care încă au trigliceridele plasmatice > 500 mg/dL după tratament prin măsuri dietetice și exerciții fizice, ar trebui luat în considerare tratamentul farmacologic pentru a evita dezvoltarea chilomicronemiei și a pancreatitei. Tratamente rezonabile de primă linie pentru FHTG sunt fibrații și uleiurile de pește (acizi grași omega 3), iar pentru această afecțiune poate fi luată în considerare și administrarea de niacină.

Hiperlipidemia combinată familială

FCHL se caracterizează în general prin creșteri moderate ale trigliceridelor plasmatice (VLDL) și ale colesterolului (LDL) și valori scăzute ale HDL-C. Este cea mai frecventă dislipidemie ereditară, având prevalență aproximativ 1/200 persoane. Aproximativ 20% dintre pacienții care dezvoltă BC înainte de vârsta de 60 de ani au FCHL. Boala se transmite autozomal dominant, iar pacienții pot avea unul din trei fenotipuri posibile: (1) concentrații plasmatice ridicate de LDL-C, (2) concentrații plasmatice ridicate de trigliceride din cauza creșterii VLDL-C sau (3) concentrații plasmatice de LDL-C și VLDL-C. O caracteristică tipică a FCHL este că profilul lipoproteic poate varia între aceste trei fenotipuri de-a lungul timpului, fiind dependent totodată de factori precum dieta. FCHL se poate manifesta în copilărie, dar de obicei tabloul clinic devine complet doar la vârsta adultă. În asociere cu această hiperlipidemie se găsește un grup de alți factori de risc metabolic, cum ar fi obezitate, intoleranță la glucoză, rezistență la insulină și hipertensiune arterială (așa-numitul sindrom metabolic, Cap. 32). Acești pacienți nu dezvoltă xantoame.

Pacienții cu FCHL au aproape întotdeauna concentrații plasmatice de apoB semnificativ crescute. Nivelul de apoB este disproporționat de mare în raport cu concentrația LDL-C plasmatic, fapt care indică prezența unor particule mici și dense de LDL, caracteristice pentru acest sindrom. *Hiperapobetalipoproteinemia*, un termen folosit pentru a descrie starea în care nivelul plasmatic de apoB este ridicat, în timp ce nivelul de LDL-C este normal, reprezintă probabil o formă de FCHL. Indivizii cu FCHL manifestă același defect metabolic, și anume hiperproducția hepatică de VLDL.

FORME SECUNDARE DE HIPERLIPIDEMIE

LDL		HDL		VLDL CRESCUTE	IDL CRESCUTE	CHILOMICRONI CRESCUȚI	LP(a) CRESCUTĂ
CRESCUTE	**SCĂZUTE**	**CRESCUTE**	**SCĂZUTE**				
Hipotiroidie Sindrom nefrotic Colestază Porfirie acută intermitentă Anorexie nervoasă Hepatom Medicamente: tiazide, ciclosporină, tegretol	Afectare hepatică severă Malabsorbție Malnutriție Boală Gaucher Infecții cronice Hipertiroidie Medicamente: doze toxice de niacină	Alcool Efort fizic Expunere la hidrocarburi cu clor Medicamente: estrogen	Fumat DZ tip 2 Obezitate Malnutriție Boală Gaucher Medicamente: steroizi anabolizanți, beta-blocante	Obezitate DZ tip 2 Boli de stocare a glicogenului Hepatită Alcool Insuficiență renală Sepsis Stres Sindrom Cushing Sarcină Acromegalie Lipodistrofie Medicamente: estrogen, beta-blocante, glucocorticoizi, rășini chelatoare de acizi biliari, acid retinoic	Mielom multiplu Gamapatie monoclonală Boli autoimune Hipotiroidie	Boli autoimune DZ tip 2	Insuficiență renală Inflamație Menopauză Orhiectomie Hipotiroidie Acromegalie Nefroză Medicamente: hormon de creștere, izotretinoin

Notă: LDL, lipoproteine cu densitate mică; HDL, lipoproteine cu densitate înaltă; VLDL, lipoproteine cu densitate foarte mică; IDL, lipoproteine cu densitate intermediară; Lp(a), lipoproteină A; DZ, diabet zaharat.

Etiologia moleculară a FCHL este puțin înțeleasă, fiind foarte probabil ca defecte în mai multe gene diferite să determine apariția fenotipului caracteristic pentru FCHL.

Diagnosticul de FCHL este puternic sugerat de prezența dislipidemiei mixte (trigliceride plasmatice 200-800 mg/dL și colesterol total 200-400 mg/dL, de obicei cu HDL-C < 40 mg/dL la bărbați sau < 50 mg/dL la femei) și istoricul familial și hiperlipidemie și/sau BC prematură. Identificarea unui nivel plasmatic crescut de apoB sau a unui număr ridicat de particule LDL mici și dense în plasmă (prin metode avansate de testare a lipoproteinelor) susține diagnosticul. La pacienți cu hiperlipidemie mixtă, diagnosticul de FDBL ar trebui luat în considerare și infirmat prin cuantificare beta.

Indivizii cu FCHL ar trebui tratați agresiv din cauza riscului semnificativ crescut de BC prematură. Scăderea aportului dietetic de grăsimi saturate și carbohidrați simpli, exercițiile aerobice și scăderea ponderală reprezintă măsuri cu efecte benefice asupra profilului lipidic. Pacienții cu diabet zaharat ar trebui tratați agresiv în vederea menținerii unui control bun al glicemiei. Majoritatea pacienților cu FCHL necesită terapie hipolipemiantă pentru scăderea nivelurilor de lipoproteine la valorile recomandate și pentru diminuarea riscului de ASCVD. Statinele sunt eficace în această afecțiune, dar mulți pacienți necesită un al doilea medicament (inhibitor al absorbției colesterolului, niacină sau fibrat) pentru controlul optim al nivelurilor de lipoproteine.

CAUZE EREDITARE ALE NIVELULUI SCĂZUT DE LIPOPROTEINE CARE CONȚIN ApoB

Abetalipoproteinemia

Sinteza și secreția de lipoproteine care conțin apoB, la nivelul enterocitelor din porțiunea proximală a intestinului subțire și în hepatocite, presupun o serie de evenimente complexe care coordonează cuplarea a diferite tipuri de lipide cu apoB-48 și respectiv apoB-100. Abetalipoproteinemia este o boală autozomal recesivă rară, cauzată de mutații inactivatoare ale genei care codifică MTP, o proteină care transferă lipide către chilomicronii și VLDL în curs de formare la nivel intestinal și respectiv hepatic. În această boală concentrațiile plasmatice de colesterol și trigliceride sunt extrem de scăzute, iar chilomicronii, VLDL, LDL și apoB sunt nedetectabili în plasmă. Părinții pacienților cu abetalipoproteinemie (heterozigoți obligatorii) au concentrații plasmatice normale ale lipidelor și apoB. Abetalipoproteinemia debutează de obicei devreme în copilărie cu diaree și deficit de creștere, fiind caracterizată din punct de vedere clinic prin malabsorbție pentru lipide, degenerare spinocerebeloasă, retinopatie pigmentară și acantocitoză. Manifestările neurologice inițiale sunt pierderea reflexelor tendinoase profunde, urmată de diminuarea sensibilității vibratorii și proprioceptive la nivelul segmentelor distale ale extremităților inferioare, dismetrie, ataxie și apariția unui mers spastic, adeseori până în a treia sau a patra decadă de viață. De asemenea, pacienții cu abetalipoproteinemie dezvoltă retinopatie pigmentară progresivă, caracterizată prin diminuarea vederii nocturne și cromatice, urmată de scăderea acuității vizuale în cursul zilei și în final progresie până aproape de cecitate. Din cauza degenerării spinocerebeloase și a retinopatiei pigmentare, unii pacienți cu abetalipoproteinemie au fost diagnosticați în mod eronat cu ataxie Friedreich. Rareori, pacienții cu abetalipoproteinemie dezvoltă o cardiomiopatie asociată cu aritmii potențial fatale.

Majoritatea manifestărilor clinice ale abetalipoproteinemiei sunt cauzate de tulburările absorbției și transportului vitaminelor liposolubile. Vitamina E și esterii retinil sunt transportați în mod normal de la enterocite la ficat de către chilomicroni, iar vitamina E este dependentă de VLDL pentru transportul din ficat în circulație. Din cauza incapacității de a secreta particule care conțin apoB, pacienții cu abetalipoproteinemie au deficit marcant de vitamină E și deficit ușor sau moderat de vitamine A și K. Persoanele cu abetalipoproteinemie ar trebui trimise la centre specializate pentru a li se confirma diagnosticul și a primi tratament adecvat. Terapia constă dintr-o dietă cu conținut scăzut de grăsimi, dar bogată în calorii și vitamine, asociată cu doze mari de vitamina E. Este imperativ ca tratamentul să fie inițiat cât mai curând posibil, pentru a întârzia dezvoltarea sechelelor neurologice, care în general progresează chiar și sub tratament adecvat. Pentru această afecțiune severă sunt necesare noi terapii.

Hipobetalipoproteinemia familială

Valorile plasmatice scăzute ale LDL-C („lipoproteina beta") având o bază genetică sau ereditară sunt denumite generic *hipobetalipoproteinemie familială*. În mod tradițional, acest termen a fost folosit pentru a desemna situațiile în care valorile colesterolului total și ale LDL-C erau scăzute din cauza unor mutații ale apoB. Există numeroase mutații (în general fără sens) care conduc la sinteza unei proteine apoB trunchiate ce este secretată în măsură mai mică și/sau distrusă mai rapid. Indivizii heterozigoți pentru aceste mutații au de obicei valori ale LDL-C < 80 mg/dL. Aceștia par să fie protejați de apariția bolii vasculare aterosclerotice, cu toate că acest aspect nu a fost demonstrat în mod riguros. La unii dintre acești pacienți s-a constatat acumulare hepatică de grăsime. Există puțini pacienți care au mutații în ambele alele apoB și au concentrații plasmatice ale lipidelor similare cu cele din abetalipoproteinemie, dar de obicei fenotipul neurologic este mai puțin sever. Pacienții cu forme homozigote de hipobetalipoproteinemie pot fi diferențiați de cei cu abetalipoproteinemie prin măsurarea concentrațiilor de LDL-C la părinți, care vor fi de asemenea scăzute.

Deficitul de PCSK9

O fenocopie a hipobetalipoproteinemiei familiale a fost dovedită recent a fi cauzată de mutații inactivatoare ale PCSK9, o proteină care circulă în sânge și reglează nivelul receptorilor pentru LDL. Această afecțiune este

mai frecventă la persoanele cu origine africană. Persoanele purtătoare ale acestor mutații au concentrații plasmatice reduse ale LDL-C și risc mult redus de a dezvolta BC în cursul vieții, fără a exista consecințe negative aparente. Mecanismul prin care nivelul de LDL-C scade pare să implice mărirea expresiei receptorilor pentru LDL la nivel hepatic și deci accelerarea catabolismului LDL.

TULBURĂRI GENETICE ALE METABOLISMULUI HDL

Mutații ale anumitor gene care codifică proteine critice pentru sinteza și catabolismul HDL cauzează variații marcante ale concentrațiilor plasmatice de HDL-C. Spre deosebire de formele genetice de hipercolesterolemie, care sunt în mod invariabil asociate cu ateroscleroză coronariană prematură, formele genetice de hipoalfalipoproteinemie (valori scăzute ale HDL-C) nu sunt întotdeauna asociate cu ateroscleroză accelerată.

CAUZE EREDITARE ALE NIVELULUI SCĂZUT DE HDL-C

Deficitul de ApoA-I și mutațiile structurale

Deficitul genetic complet de apoA-I, cauzat de deleția genei care codifică apoA-I, conduce la absența HDL din plasmă. Genele care codifică apoA-I, apoC-III, apoA-IV și apoA-V sunt grupate împreună pe cromozomul 11, iar unii pacienți cu absență completă a apoA-I au deleții care afectează mai mult de una dintre aceste gene. ApoA-I este necesară pentru funcționarea LCAT. Prin urmare, concentrațiile plasmatice și tisulare de colesterol liber sunt crescute în această boală, ceea ce conduce la apariția de opacități corneene și xantoame plane. La pacienții cu deficit de apoA-I se observă în general BC prematură.

La pacienții selectați cu valori plasmatice scăzute ale HDL (de obicei 15-30 mg/dL) au fost identificate mutații cu alt sens și fără sens ale genei apoA-I, dar acestea sunt cauze foarte rare ale valorilor HDL-C scăzute în populația generală. Pacienții heterozigoți pentru substituția $\text{apoA-I}_{\text{Milano}}$ Arg173Cys au concentrații plasmatice foarte scăzute de HDL din cauza catabolizării crescute a apolipoproteinelor mutante, însă nu par a avea risc crescut de BC prematură. Majoritatea indivizilor cu concentrații HDL-C scăzute din cauza mutațiilor cu alt sens ale apoA-I nu par a avea risc crescut de BC prematură sau alte sechele clinice, cu toate că boala este prea rară pentru a putea fi studiată sistematic. Câteva mutații specifice cu alt sens ale apoA-I cauzează amiloidoză sistemică, constatându-se că proteina mutantă apoA-I este componenta majoră a plăcilor de amiloid.

Boala Tangier (deficitul de ABCA1)

Boala Tangier este o formă foarte rară autozomal codominantă de scădere a HDL-C plasmatic, cauzată de mutații ale genei care codifică ABCA1, un transportor celular care facilitează efluxul colesterolului neesterificat și al fosfolipidelor din celule către apoA-I (Fig. 31-3). ABCA1 joacă un rol critic în generarea și stabilizarea particulelor HDL mature. În absența acestei proteine, HDL sunt epurate rapid din circulație. Pacienții cu boală Tangier au concentrații plasmatice ale HDL-C < 5 mg/dL și niveluri circulante foarte mici de apoA-I. Boala este asociată cu acumulare de colesterol în sistemul reticuloendotelial, ceea ce conduce la hepatosplenomegalie și hipertrofie patognomonică a tonsilelor, care se colorează gri-gălbui sau portocaliu. Uneori pacienții prezintă neuropatie periferică intermitentă (mononevrită multiplex) sau afectare neurologică similară cu cea din sfingomielie. Boala Tangier este asociată cu risc crescut de boală aterosclerotică prematură, însă nu atât de mare pe cât era anticipat în funcție de concentrațiile plasmatice mult scăzute de HDL-C și apoA-I. Pacienții cu boală Tangier au concentrații plasmatice scăzute de LDL-C, fapt care pare să atenueze riscul de ateroscleroză. Heterozigoții obligatorii pentru mutații ABCA1 au nivel plasmatic ușor redus de HDL-C (15-30 mg/dL) și sunt de asemenea la risc pentru BC prematură. Mutațiile ABCA1 pot fi cauza HDL-C scăzut la o minoritate deloc neglijabilă de pacienți cu valori mici ale HDL-C.

Deficitul de LCAT

Aceasta este o boală autozomal recesivă foarte rară, cauzată de mutații ale genei care codifică enzima plasmatică lecitin-colesterol acil-tranferază (Fig. 31-1). LCAT este sintetizată la nivel hepatic și secretată în plasmă, unde circulă asociată cu lipoproteine. Enzima mediază esterificarea colesterolului. Prin urmare, proporția colesterolului liber în lipoproteinele circulante crește marcant (de la aproximativ 25% până la peste 70% din colesterolul plasmatic total). Deficitul de esterificare a colesterolului perturbă formarea particulelor HDL mature și astfel conduce la catabolizarea rapidă a apoA-I circulantă. La om au fost descrise două forme genetice de deficit de LCAT: deficit complet (numit și *deficit clasic de LCAT*) și deficit parțial (numit și *boala ochilor de pește*). Pentru ambele tipuri sunt caracteristice opacifierea corneeană progresivă secundară depozitării de colesterol liber la nivelul cristalinului, concentrații plasmatice foarte scăzute de HDL-C (de obicei < 10 mg/dL) și hipertrigliceridemie variabilă. În deficitul parțial de LCAT nu există alte semne clinice. Prin contrast, deficitul complet de LCAT se caracterizează prin anemie hemolitică și insuficiență renală progresivă care în final evoluează către afectare renală terminală (ESRD, *end-stage renal disease*). În mod remarcabil, în ciuda valorilor plasmatice extrem de scăzute ale HDL-C și apoA-I, ASCVD prematură nu reprezintă o manifestare clinică constantă a deficitului de LCAT (atât parțial, cât și complet), fapt care ilustrează încă o dată raporturile complexe dintre concentrațiile plasmatice scăzute ale HDL-C și dezvoltarea ASCVD. Diagnosticul poate fi confirmat în laboratoare specializate prin evaluarea activității plasmatice a LCAT.

Hipoalfalipoproteinemia primară

Scăderea nivelului plasmatic de HDL-C („lipoproteina alfa") este numită *hipoalfalipoproteinemie*. Hipoalfalipoproteinemia primară este definită ca HDL-C plasmatic mai mic decât a zecea percentilă în contextul unor valori relativ normale ale colesterolului și ale trigliceridelor, al absenței unor cauze secundare ale scăderii HDL-C și a semnelor clinice de deficit LCAT sau boală Tangier. Acest sindrom este adeseori numit *scădere izolată a HDL*. Istoricul familial de HDL-C scăzut facilitează diagnosticul de afecțiune ereditară, care de obicei se transmite autozomal dominant. Etiologia metabolică a acestei boli pare să fie reprezentată de catabolismul accelerat al HDL și al apolipoproteinelor. Unii dintre acești pacienți au mutații ABCA1 și astfel sunt considerați a avea practic o formă heterozigotă a bolii Tangier. Au fost descrise mai multe tipuri de hipoalfalipoproteinemie asociată cu incidență crescută a BC premature, cu toate că această asociere nu este invariabilă. Asocierea hipoalfalipoproteinemiei cu BC prematură depinde de natura specifică a defectului genetic sau de anomalia metabolică subiacentă, responsabilă pentru nivelul plasmatic scăzut de HDL-C.

CAUZE EREDITARE ALE NIVELULUI CRESCUT DE HDL-C

Deficitul de CETP

Mutațiile inactivatoare ale ambelor alele ale genei care codifică proteina de transfer a esterilor de colesterol (CETP) determină mărirea marcantă a nivelului de HDL-C (de obicei > 150 mg/dL). După cum a fost precizat mai devreme, CETP facilitează transferul esterilor de colesterol de la HDL către lipoproteine care conțin apoB (Fig. 31-3). Absența acestui transfer conduce la scăderea catabolismului HDL și mărirea concentrațiilor plasmatice de particule HDL mari bogate în colesterol. Deficitul de CETP apare aproape exclusiv la persoane cu ascendență japoneză. Raportul dintre deficitul de CETP și riscul de ASCVD nu a fost stabilit în mod definitiv și continuă să reprezinte o sursă pentru dezbateri. Persoanele heterozigote pentru deficitul de CETP au valori ale HDL-C doar ușor crescute. Datorită creșterii HDL-C la pacienți cu deficit de CETP, dezvoltarea unui inhibitor farmacologic al CETP reprezintă o strategie terapeutică pentru tratamentul pacienților cu valori scăzute ale HDL-C și ASCVD.

Hiperalfalipoproteinemia familială

Această afecțiune caracterizată prin creșterea HDL-C este numită *hiperalfalipoproteinemie* și se definește ca valori plasmatice ale HDL-C situate deasupra celei de-a 90-a percentile. Această caracteristică are agregare familială și în afara Japoniei este puțin probabil a fi cauzată de deficitul de CETP. Majoritatea (dar nu toate) persoanelor cu această afecțiune par să aibă risc scăzut de BC și longevitate crescută. În afara deficitului de CETP, baza genetică a hiperalfalipoproteinemiei primare nu se cunoaște.

AFECTAREA SECUNDARĂ A METABOLISMULUI LIPOPROTEINELOR

Modificări semnificative ale concentrațiilor lipoproteinelor plasmatice sunt observate în numeroase boli. Este esențial ca toate cauzele secundare ale hiperlipidemiilor (Tabelul 31-5) să fie luate în considerare înainte de inițierea terapiei hipolipemiante.

Obezitatea

Obezitatea este frecvent însoțită de hiperlipidemie. Creșterea masei de adipocite și diminuarea asociată a sensibilității la insulină au efecte multiple asupra metabolizării lipidelor. O cantitate mai mare de acizi grași liberi sunt transportați de la masa crescută de țesut adipos către ficat, unde sunt reesterificați în hepatocite cu formare de trigliceride, iar acestea la rândul lor sunt incluse în VLDL și secretate în circulație. Concentrația crescută a insulinei stimulează sinteza hepatică de acizi grași. Aportul dietetic crescut de carbohidrați simpli stimulează de asemenea producția hepatică de VLDL, ceea ce conduce la unii dintre acești pacienți la mărirea nivelului de VLDL și/sau LDL. Concentrațiile plasmatice de HDL-C sunt mici la persoanele cu obezitate, parțial din cauza lipolizei reduse. Scăderea ponderală este frecvent asociată cu reduceri ale concentrațiilor plasmatice de lipoproteine care conțin apoB și cu creșterea nivelului plasmatic al HDL-C.

Diabetul zaharat

Pacienții cu diabet zaharat de tip 1 nu dezvoltă în general hiperlipidemie dacă au un control bun al glicemiei. Cetoacidoza diabetică este frecvent însoțită de hipertrigliceridemie din cauza influxului hepatic ridicat de acizi grași liberi proveniți din țesutul adipos. Pacienții cu diabet zaharat de tip 2 au de obicei dislipidemie, chiar dacă glicemia este bine controlată. Nivelul ridicat al insulinei și rezistența la insulină, asociate cu diabetul de tip 2, are efecte multiple asupra metabolismului grăsimilor: (1) scăderea activității LDL, care determină diminuarea catabolismului chilomicronilor și VLDL, (2) creșterea eliberării de acizi grași liberi din țesutul adipos, (3) creșterea sintezei intrahepatice de acizi grași și (4) mărirea producției hepatice de VLDL. Pacienții cu diabet zaharat de tip 2 au numeroase anomalii lipidice, cum ar fi creșterea trigliceridelor plasmatice (secundară măririi nivelului de VLDL și resturi de lipoproteine), mărirea concentrației particulelor LDL dense și diminuarea nivelurilor plasmatice de HDL-C. La unii pacienți cu diabet zaharat, în special la cei cu defecte genetice ale metabolismului lipidelor, trigliceridele pot fi foarte crescute, ceea ce conduce la apariția pancreatitei. Mărirea nivelului de LDL-C nu reprezintă de obicei o trăsătură a diabetului zaharat și sugerează prezența unei anomalii subiacente a lipoproteinelor sau poate indica dezvoltarea neuropatiei diabetice. Pacienții cu lipodistrofie – care au rezistență profundă la insulină – au valori puternic crescute ale VLDL și ale chilomicronilor.

Afecțiunile tiroidiene

Hipotiroidia este asociată cu creșterea nivelului plasmatic de LDL-C, în principal din cauza reducerii nivelului funcțional al receptorilor pentru LDL hepatici și a epurării diminuate a LDL. În mod invers, nivelul LDL-C este adeseori scăzut la pacienții cu hipertiroidie. Pacienții cu hipotiroidie au de asemenea adeseori concentrații ridicate de IDL, iar unii pacienți cu hipotiroidie pot avea inclusiv hipertrigliceridemie ușoară. Deoarece hipotiroidia poate fi ușor trecută cu vederea, toți pacienții cu valori plasmatice ridicate ale LDL-C sau IDL ar trebui testați pentru hipotiroidie. Tratamentul substitutiv cu hormoni tiroidieni ameliorează de obicei hipercolesterolemia; în caz contrar, pacientul are probabil o afectare primară a lipoproteinelor și poate necesita terapie hipolipemiantă.

Afecțiunile renale

Sindromul nefrotic este frecvent asociat cu hiperlipoproteinemie pronunțată, care de obicei este mixtă, dar se poate manifesta doar ca hipercolesterolemie sau hipertrigliceridemie. Hiperlipidemia din sindromul nefrotic pare să fie cauzată de o combinație între producția hepatică ridicată și epurarea scăzută a VLDL, cu producție mărită de LDL. Tratamentul eficace pentru afecțiunea renală subiacentă normalizează profilul lipidic, însă majoritatea pacienților cu sindrom nefrotic cronic necesită terapie hipolipemiantă.

ESRD se asociază frecvent cu hipertrigliceridemie ușoară (< 300 mg/dL) din cauza acumulării în circulație a VLDL și a resturilor de lipoproteine. Lipoliza trigliceridelor și epurarea resturilor de lipoproteine sunt reduse la pacienții cu insuficiență renală. Deoarece riscul de ASCVD este ridicat la pacienții cu ESRD, aceștia ar trebui să primească tratament agresiv cu medicamente hipolipemiante.

Pacienții cu transplant renal au de obicei valori crescute ale lipidelor din cauza efectului medicamentelor necesare pentru imunosupresie (ciclosporină și glucocorticoizi) și sunt greu de tratat, deoarece inhibitorii de HMG-CoA reductază trebuie folosiți cu prudență în această situație.

Afecțiunile hepatice

Deoarece ficatul este principalul loc de formare și epurare a lipoproteinelor, nu este surprinzător faptul că afecțiunile hepatice pot afecta profund concentrațiile lipidelor plasmatice, în multiple moduri. Hepatita cauzată de infecții, medicamente sau etanol este asociată frecvent cu sinteză ridicată a VLDL și hipertrigliceridemie ușoară sau moderată. Hepatita severă și insuficiența hepatică determină reducerea marcantă a nivelului plasmatic de colesterol și trigliceride, din cauza scăderii capacității de biosinteză a lipoproteinelor. Colestaza este asociată cu hipercolesterolemie, care poate fi foarte severă. Una dintre căile principale de excreție a colesterolului din organism este secreția lui biliară, ca atare sau după conversie la acizi biliari, iar colestaza blochează această cale excretorie critică. În caz de colestază, colesterolul liber cuplat cu fosfolipide este secretat în plasmă sub forma unui constituent al unei particule lamelare numită LP-X. Particulele sunt depozitate în pliurile cutanate, cu apariția unor leziuni similare celor observate la pacienții cu FDBL (xanthomata strata palmaris). La pacienți cu colestază se observă și xantoame planare și eruptive.

Etanolul

Consumul regulat de etanol are efect variabil asupra nivelului lipidelor plasmatice. Cel mai frecvent efect al etanolului este mărirea nivelului plasmatic al trigliceridelor. Consumul de alcool stimulează secreția hepatică de VLDL, posibil prin inhibarea oxidării hepatice a acizilor grași liberi, care apoi stimulează sinteza hepatică de trigliceride și secreția de VLDL. Etanolul produce un tipar de tip IV al creșterii lipoproteinelor (mărirea VLDL), însă persoanele cu dislipidemie primară pot dezvolta hipertrigliceridemie severă (tip V) în cazul în care consumă alcool. Aportul regulat de etanol mărește de asemenea concentrația plasmatică a HDL-C.

Estrogenul

Administrarea de estrogen se asociază cu sinteză crescută de VLDL și HDL, ceea ce conduce la creșterea concentrațiilor plasmatice de trigliceride și HDL-C. Acest tipar de modificare a lipoproteinelor este distinct, deoarece în mod tipic valorile trigliceridelor și ale HDL-C variază invers proporțional. Trigliceridele plasmatice ar trebui monitorizate la inițierea terapiei cu anticoncepționale sau cu estrogen în postmenopauză, pentru a verifica dacă mărirea producției de VLDL conduce sau nu la hipertrigliceridemie severă. Folosirea unor preparate cu doze mici de estrogen sau a unor plasturi cu estrogen minimizează efectul estrogenului exogen asupra lipidelor.

Bolile de stocare lizozomală

Boala de stocare a esterilor de colesterol (secundară deficitului de lipază acidă lizozomală) și bolile de stocare a glicogenului (cum ar fi boala von Gierke, cauzată de mutații ale glucozo-6-fosfatazei) sunt cauze rare de hiperlipidemie secundară.

Sindromul Cushing

Excesul de glucocorticoizi este asociat cu sinteză crescută de VLDL și hipertrigliceridemie. Pacienții cu sindrom Cushing pot avea de asemenea creșteri ușoare ale nivelului plasmatic de LDL-C.

Medicamente

Multe medicamente afectează metabolismul lipidelor și pot produce modificări semnificative ale profilului lipoproteic (Tabelul 31-5).

(Vezi și Capitolele 2 și 32) Recomandări pentru screeningul și tratamentul dislipidemiilor au fost furnizate de o comisie de experți numită Adult Treatment Panel (ATP) convocată de National Cholesterol Education Program (NCEP), ce aparține de National Heart Lung and Blood Institute. Ghidurile NCEP ATPIII publicate în 2001 recomandă ca la toți adulții cu vârsta peste 20 de ani să se măsoare concentrațiile plasmatice ale colesterolului, trigliceridelor, LDL-C și HDL-C după post alimentar de 12 ore în cursul nopții. În majoritatea laboratoarelor clinice, colesterolul total și trigliceridele plasmatice se măsoară enzimatic, iar apoi colesterolul din supernatant se măsoară după precipitarea lipoproteinelor care conțin apoB pentru a determina HDL-C. Concentrația LDL-C se estimează folosind următoarea ecuație:

$$LDL\text{-}C = \textit{colesterol total} - (\textit{trigliceride}/5) - HDL\text{-}C$$

(VLDL-C se estimează împărțind la 5 trigliceridele plasmatice, deoarece acesta este raportul colesterol/trigliceride în particulele VLDL). Această formulă are acuratețe rezonabilă dacă rezultatele se obțin folosind plasmă recoltată după post alimentar și dacă nivelul trigliceridelor nu depășește aproximativ 300 mg/dL; prin convenție, formula nu poate fi folosită dacă TG sunt > 400 mg/dL. Determinarea cu precizie a LDL-C la pacienți cu trigliceride > 300 mg/dL necesită folosirea unor tehnici de ultracentrifugare și a altor teste pentru LDL-C. Continuarea evaluărilor și tratamentul sunt bazate în principal pe nivelul plasmatic al LDL-C și pe evaluarea riscului cardiovascular general.

DIAGNOSTIC

Primul pas esențial pentru tratarea unei dislipidemii este a determina clasa sau clasele de lipoproteine care sunt crescute sau scăzute la pacient. Clasificarea Frederickson a hiperlipoproteinemiilor (Tabelul 31-3), deși este folosită mai puțin în prezent decât în trecut, poate fi utilă în acest sens. Când hiperlipidemia este clasificată corect, eforturile ar trebui direcționate către excluderea cauzelor secundare de hiperlipidemie (Tabelul 31-5). Deși mulți pacienți cu hiperlipidemie au o cauză primară sau genetică a dislipidemiei, factorii secundari contribuie frecvent la hiperlipidemie. La toți pacienții cu trigliceride crescute se recomandă determinarea glicemiei după post alimentar. Sindromul nefrotic și insuficiența renală cronică ar trebui excluse prin dozarea proteinelor urinare și a creatininei serice. Se recomandă efectuarea testelor funcționale hepatice, pentru a exclude diagnosticul de hepatită sau colestază. Hipotiroidia ar trebui exclusă prin dozarea TSH-ului seric. Pacienții cu hiperlipidemie – în special hipertrigliceridemie – care consumă alcool sau sunt obezi ar trebui încurajați să reducă aportul de etanol. Stilul de viață sedentar, obezitatea și fumatul sunt elemente asociate cu valori scăzute ale HDL-C, iar pacienții ar trebui informați în această privință.

Când cauzele secundare de creștere a lipoproteinelor serice au fost excluse, ar trebui făcute încercări de diagnosticare a dislipidemiei primare, deoarece etiologia are importanță semnificativă în ceea ce privește riscul de apariție a BC, răspunsul la medicamente hipolipemiante și tratamentul celorlalți membri ai familiei. Adeseori, stabilirea diagnosticului corect presupune obținerea unui istoric familial detaliat și uneori analiza lipidelor la membrii familiei.

Dacă trigliceridele plasmatice după repaus alimentar sunt > 1 000 mg/dL, pacientul are aproape întotdeauna chilomicronemie și suferă de hiperlipoproteinemie de tip I sau de tip V (Tabelul 31-3). Raportul dintre concentrațiile plasmatice ale trigliceridelor și ale colesterolului ajută la diferențierea dintre aceste două diagnostice, fiind mai mare în hiperlipoproteinemia de tip I decât în cea de tip V. Dacă pacientul are hiperlipoproteinemie de tip I, un test de lipoliză după administrare de heparină ar trebui efectuat pentru a determina dacă pacientul are deficit de LPL sau apoC-II. La pacienții adulți, tipul V este o formă mult mai frecventă de chilomicronemie. Adeseori, tratamentul factorilor secundari care contribuie la hiperlipidemie (dietă incorectă, obezitate, intoleranță la glucoză, consum de etanol, tratament cu estrogen) modifică tipul V în tipul IV, reducând riscul de apariție a pancreatitei acute.

Dacă nivelul de LDL-C este foarte înalt (peste a 95-a percentilă), probabil că pacientul are o formă genetică de hiperlipidemie. Prezența hipercolesterolemiei severe, a xantoamelor tendinoase sau a transmiterii autozomal dominante sugerează diagnosticul de FH, FDB, sau ADH secundară mutațiilor genei PCSK9. La momentul actual nu există justificare pentru efectuarea de studii moleculare pentru rafinarea diagnosticului molecular, deoarece tratamentul pentru FH și FDB este identic. Pacienții cu hipercolesterolemie moderată care nu se transmite familial în manieră monogenică au probabil hipercolesterolemie poligenică. Formele recesive de hipercolesterolemie severă sunt rare; un element care susține diagnosticul de sitosterolemie este răspunsul hipercolesterolemiei la reduceri ale aportului dietetic de colesterol și la tratamentul cu rășini chelatoare de acizi biliari.

Cea mai frecventă eroare în diagnosticarea și tratamentul dislipidemiilor se realizează la pacienții cu hiperlipidemie mixtă fără chilomicronemie. Creșteri ale concentrațiilor plasmatice de colesterol și trigliceride se observă la pacienții cu niveluri crescute ale IDL (tipul III) și LDL și VLDL (tipul IIB), precum și la cei cu nivel crescut al VLDL (tipul IV). Raportul trigliceride/colesterol este mai mare în tipul IV decât în celelalte două afecțiuni. Cuantificarea beta pentru a determina raportul VLDL-C/trigliceride în plasmă (vezi discuția de la FDBL) sau măsurarea directă a LDL-C ar trebui efectuată cel puțin o dată înainte de inițierea terapiei hipolipemiante, pentru a determina dacă hiperlipidemia este secundară acumulării de resturi de lipoproteine sau creșterii LDL și VLDL.

℞ **Tratament: DISLIPIDEMIILE**

DOVEZI CLINICE CARE ARATĂ CĂ TRATAMENTUL DISLIPIDEMIILOR REDUCE RISCUL DE CHD Numeroase studii epidemiologice au demonstrat o relație puternică între colesterolul seric și BC. O conexiune directă între nivelul colesterolului plasmatic și procesul aterosclerotic a fost realizată la om când s-a demonstrat că striurile lipidice aortice prezente la persoane tinere se corelează puternic cu concentrațiile serice ale colesterolului. Elucidarea hipercolesterolemiei familiale homozigote a constituit dovada că chiar colesterolul cauzează boală vasculară aterosclerotică. În plus, deficitul de PCSK9 dovedește că nivelurile foarte scăzute de LDL-C sunt asociate cu scăderea substanțială a riscului cardiovascular pe parcursul vieții.

Reducerea LDL-C Primele studii clinice care au urmărit scăderea nivelului de colesterol (în special LDL-C) au evaluat niacina, chelatorii de acizi biliari și chiar metodele chirurgicale de bypass ileal. Deși majoritatea acestor studii au identificat o diminuare mică – dar semnificativă – a evenimentelor cardiace, ele nu au arătat o reducere a mortalității, fapt care a temperat entuziasmul pentru tratamentul agresiv pe scară largă al hipercolesterolemiei. Descoperirea unor agenți cu potență mai mare în ceea ce privește reducerea colesterolului și mai bine tolerați – și anume inhibitorii de HMG-CoA reductază (statine) – a inițiat o serie de studii clinice ample care au stabilit în mod clar beneficiile reducerii colesterolului. Unele dintre aceste studii au fost efectuate la pacienți fără forme preexistente stabile de BC. Scandinavian Simvastatin Survival Study, în care au fost înrolați bărbați cu hipercolesterolemie și BC, a arătat scăderea cu 44% a evenimentelor coronariene majore și cu 30% a mortalității la indivizii tratați cu simvastatină. Studiile CARE (Cholesterol and Recurrent Events) și LIPID (Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Heart Disease) au demonstrat reducerea evenimentelor cardiovasculare și a deceselor de cauză cardiovasculară la femei și bărbați cu BC și valori normale sau doar ușor crescute ale LDL-C. Unele dintre primele studii clinice cu statine au înrolat indivizi fără BC preexistentă. În studiul WOSCOPS (West of Scotland Coronary Prevention Study) cu pravastatină, pacienții au avut concentrații inițiale semnificativ crescute ale LDL-C, în timp ce în studiul AFCAPS/TexCAPS (Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Study) cu lovastatină, concentrațiile LDL-C la înrolare au fost doar ușor crescute. Ambele studii au demonstrat scăderea semnificativă a evenimentelor cardiovasculare și au stabilit în mod cert că tratamentul farmacologic pentru hipercolesterolemie reprezintă o metodă eficace de scădere a riscului de evenimente cardiovasculare, inclusiv la persoanele fără BC simptomatică preexistentă.

Studii mai recente au înrolat pacienți cu valori medii sau sub medie ale LDL-C, urmărind obținerea unor valori și mai mici ale LDL-C. Studiul HPS (Heart Protection Study) a înrolat 20 536 de bărbați și femei cu vârsta între 40 și 80 de ani, având ASCVD confirmată sau risc înalt de BC (în special diabet zaharat); singurul criteriu legat de valorile lipidice a fost colesterolul plasmatic > 135 mg/dL. Tratamentul cu simvastatină pentru o perioadă medie de 5 ani a condus la reducerea cu 24% a evenimentelor coronariene majore și la scăderea înalt semnificativă cu 13% a mortalității generale. Un aspect important este faptul că beneficiul relativ al tratamentului cu statine a fost similar la toate tertilele pentru valorile LDL-C și inclusiv subgrupul de indivizi cu LDL-C < 100 mg/dL la înrolare a obținut beneficii semnificative de la tratament. Acest studiu a demonstrat că terapia cu statine este benefică la pacienții cu risc înalt, chiar dacă nivelul inițial al LDL-C este sub valoarea țintă recomandată; totodată, a transferat atenția de la tratarea colesterolului crescut către tratarea pacienților cu risc crescut de BC.

Studiul ASCOT-LLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid-Lowering Arm) a înrolat 19 342 de pacienți cu hipertensiune arterială și cel puțin alți trei factori de risc cardiovascular și colesterol total < 242 mg/dL. În brațul de studiu s-a administrat atorvastatină 10 mg vs. placebo; studiul a fost oprit după 3,3 ani din cauza scăderii înalt semnificative cu 36% a riscului relativ de evenimente cardiovasculare majore. În studiul CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study), 2 838 de pacienți cu diabet zaharat de tip 2 au fost randomizați pentru a primi atorvastatină 10 mg sau placebo; studiul a fost oprit precoce din cauza reducerii semnificative cu 37% a riscului de evenimente cardiovasculare majore. În ambele studii valorile LDL-C sub tratament au fost cu mult sub valorile țintă recomandate pentru acești pacienți, dar cu toate acestea s-a realizat comparația cu placebo.

Cele mai convingătoare date care susțin conceptul „mai puțin este mai bine" provin din studii în care diferite tratamente cu statine au fost comparate între ele. În studiul TNT (Treat to New Targets), 10 001 de pacienți cu BC și LDL-C < 130 mg/dL au fost randomizați pentru a primi atorvastatină 80 mg vs. 10 mg zilnic. Doza de 80 mg de atorvastatină a fost asociată cu scăderea semnificativă cu 22% a evenimentelor cardiovasculare majore și cu o valoare medie sub tratament a LDL-C de 77 mg/dL (comparativ cu 101 mg/dL pentru doza de 10 mg). În studiul PROVE-IT (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy), pacienții cu sindroame coronariene acute au fost randomizați pentru a primi atorvastatină 80 mg (tratament mai intensiv) sau pravastatină 40 mg (tratament mai puțin intensiv). Tratamentul cu atorvastatină 80 mg a fost asociat cu reducere semnificativă cu 16% a riscului relativ de evenimente cardiovasculare majore, comparativ cu regimul mai puțin intensiv cu pravastatină 40 mg. Valoarea medie a LDL-C sub tratament a fost 62 mg/dL în brațul cu atorvastatină 80 mg și 95 mg/dL în brațul cu pravastatină 40 mg. Pe baza multora dintre aceste studii, NCEP a emis un document în anul 2004, stabilind ca obiectiv „opțional" pentru valoarea LDL-C valoarea < 70 mg/dL la pacienții cu risc înalt și BC și < 100 mg/dL la pacienții cu risc foarte înalt și fără BC. Aceste ținte opționale au fost larg adoptate, iar practica

medicală clinică evoluează în mod evident către tratarea mai agresivă în direcția reducerii LDL a pacienților cu BC și a pacienților cu risc înalt pentru BC.

Tratamentul axei TG-HDL Anomaliile axei TG – lipoproteine cu densitate înaltă (TG-HDL) sunt mai frecvente la pacienți cu BC sau cu risc de BC decât valorile crescute ale LDL-C. Cu toate acestea, datele care susțin intervenția farmacologică asupra axei TG-HDL sunt mai puțin numeroase și convingătoare decât cele care susțin reducerea nivelului de LDL-C. Derivații de acid fibric (fibrați), acid nicotinic (niacină) și acizi grași omega 3 (uleiuri de pește) sunt agenții principali folosiți în prezent pentru intervenții asupra axei TG-HDL. Fibrații au fost folosiți ca medicamente hipolipemiante timp de câteva decade și au eficacitate ridicată în reducerea TG plasmatice și mai mică pentru creșterea HDL-C. Datele generale despre fibrați și riscul cardiovascular sunt în general pozitive, dar totuși mixte. Studiul HHS (Helsinki Heart Study) a comparat gemfibrozilul cu placebo la pacienți cu hipercolesterolemie și fără BC și a demonstrat o reducere semnificativă cu 36% a evenimentelor coronariene. Studiul VA-HIT (Veteran Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial) a examinat beneficiul tratamentului cu gemfibrozil la bărbați cu BC, valori normale ale LDL-C și valori scăzute ale HDL-C și a demonstrat o reducere semnificativă cu 22% a infarctelor miocardice nefatale și a deceselor coronariene. Însă studiul BIP (Bezafibrate Infarction Prevention) a evaluat bezafibrat vs. placebo la pacienți cu BC și valori scăzute ale HDL-C și nu a dovedit o reducere semnificativă a evenimentelor coronariene, cu toate că a existat o tendință pozitivă. În mod similar, studiul FIELD (Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes) a evaluat tratamentul cu fenofibrat la 9 795 de pacienți cu diabet zaharat de tip 2 și, de asemenea, nu a dovedit o reducere semnificativă a episoadelor de infarct miocardic nefatal și decese coronariene, cu toate că a existat o tendință pozitivă (scădere cu 11% a riscului relativ) și o reducere semnificativă a numărului total de evenimente cardiovasculare. Un număr semnificativ mai mare de pacienți din grupul placebo a primit ulterior terapie hipolipemiantă (în principal statine), fapt care face interpretarea complicată. Cu toate acestea, ansamblul datelor despre fibrați și reducerea riscului de BCV indică rezultate mixte. În mod interesant, în ciuda faptului că fibrații au eficacitatea cea mai mare în reducerea trigliceridelor, niciun studiu clinic cu fibrați nu a fost desfășurat în mod specific la pacienți cu hipertrigliceridemie; în plus, beneficiul adăugării unui fibrat la tratamentul de fond cu statine nu a fost testat niciodată.

Deși niacina este medicamentul cel mai eficace pentru creșterea HDL, disponibil la momentul actual, aceasta nu a fost testată niciodată pentru capacitatea ei de a reduce riscul cardiovascular la pacienții cu valori scăzute ale HDL-C. Studiul Coronary Drug Project a arătat că niacina scade ușor numărul evenimentelor cardiovasculare, dar acesta a fost efectuat la bărbați cu hipercolesterolemie și BC. Studiul AIM-HIGH este în curs de desfășurare și va evalua efectul adăugării de niacină la terapia cu statine la pacienții cu BC și valori scăzute ale HDL-C. Nu în ultimul rând, în timp ce s-a demonstrat că uleiurile de pește în doză mică reduc incidența evenimentelor cardiovasculare, dozele mai mari care reduc nivelurile de trigliceride nu au fost testate pentru capacitatea lor de scădere a numărului de evenimente cardiovasculare. Dovada definitivă care să susțină că tratarea axei TG-HDL reduce riscul de evenimente cardiovasculare va veni probabil după testarea unor terapii noi care sunt mai eficace pentru țintirea acestor anomalii.

TERAPIA DE MODIFICARE A NIVELURILOR DE LIPIDE Obiectivul principal al terapiei de modificare a nivelurilor de lipide la majoritatea pacienților cu tulburări ale metabolismului lipidic este prevenirea ASCVD și a complicațiilor acesteia. Tratamentul dislipidemiilor ar trebui bazat pe date clinice care demonstrează că terapia reduce morbiditatea și mortalitatea cardiovasculare, cu toate că uneori este necesară extrapolarea rezonabilă a acestor date pentru subgrupe specifice. În mod cert, concentrațiile plasmatice ridicate de LDL-C sunt puternic asociate cu risc crescut de ASCVD, iar tratamentul care scade nivelul LDL-C reduce riscul de evenimente cardiovasculare atât ca profilaxie secundară, cât și primară. Deși beneficiul proporțional obținut în urma reducerii LDL-C pare a fi similar la orice valori ale LDL-C, reducerea absolută a riscului depinde de riscul cardiovascular inițial. Aceste principii sunt încorporate în ghidurile terapeutice dezvoltate de NCEP ATPIII. După cum a fost menționat mai sus, anomalii ale axei TG-HDL (TG crescute și/sau HDL-C scăzut) sunt observate frecvent la pacienții cu BC sau risc înalt pentru această boală, însă datele clinice care să susțină tratamentul acestor anomalii sunt mult mai puțin convingătoare, iar instrumentele farmacologice pentru controlul lor sunt mai limitate. Un aspect important este faptul că ghidurile NCEP ATPIII recomandă folosirea valorii colesterolului „non-HDL-C" ca obiectiv secundar al terapiei la pacienți cu TG > 200 mg/dL. Obiectivele pentru non-HDL-C sunt cu 30 mg/dL mai mari decât cele pentru LDL-C. Prin urmare, mulți pacienți cu anomalii ale axei TG-HDL necesită tratament suplimentar pentru atingerea valorilor recomandate pentru non-HDL-C.

TRATAMENTUL NEFARMACOLOGIC

Dieta Modificările dietetice reprezintă o componentă importantă a tratamentului dislipidemiei. Medicul ar trebui să evalueze conținutul dietei pacientului și să ofere sugestii pentru modificarea acesteia. Aportul dietetic de grăsimi saturate și colesterol ar trebui limitat la pacienții cu valori crescute ale LDL-C. În cazul celor cu hipertrigliceridemie, consumul de carbohidrați simpli ar trebui limitat. În caz de hipertrigliceridemie severă (> 1 000 mg/dL), restricția aportului total de grăsimi este critică. Dieta folosită cel mai frecvent pentru scăderea LDL-C este „Dieta Step I", dezvoltată de American Heart Association. Majoritatea pacienților înregistrează o scădere relativ mică (< 10%) a nivelului plasmatic de LDL-C folosind această dietă, fără a scădea în greutate. Aproape toate persoanele înregistrează reducerea HDL-C când scad aportul dietetic total de grăsimi și de grăsimi saturate.

Alimente şi aditivi Anumite alimente şi aditivi alimentari sunt asociaţi cu reduceri moderate ale colesterolului plasmatic. Esterii fitosterolilor stanol şi sterol se găsesc în numeroase alimente, precum sosuri şi gustări. Fitosterolii şi esterii acestora interferează cu absorbţia colesterolului şi reduc LDL-C cu aproximativ 10% când se administrează de trei ori pe zi. Consumul de psyllium, proteine din soia sau orez roşu chinezesc (care conţine lovastatină) poate avea efecte moderate de reducere a colesterolului. Nu s-a demonstrat că alte produse naturiste (de exemplu, guggulipid) reduc LDL-C. De asemenea, nu au fost efectuate studii controlate în care aceste opţiuni non-farmacologice să fie evaluate împreună pentru a descoperi dacă au efecte aditive sau sinergice.

Scăderea ponderală şi exerciţiile fizice Tratamentul obezităţii – când aceasta este prezentă – poate avea un impact favorabil asupra concentraţiilor lipidelor plasmatice şi ar trebui încurajat în mod activ. După scăderea în greutate, trigliceridele plasmatice tind să scadă şi HDL-C să crească la pacienţii cu obezitate. Efortul fizic aerob poate avea, de asemenea, un efect pozitiv asupra lipidelor, în mare măsură datorită scăderii ponderale asociate. Exerciţiile aerobe au un efect foarte mic asupra concentraţiei plasmatice a HDL-C la majoritatea indivizilor, dar totodată conferă beneficii cardiovasculare care se extind dincolo de efectele asupra lipidelor plasmatice.

TRATAMENTUL FARMACOLOGIC Decizia de a folosi medicamente depinde de nivelul riscului cardiovascular. După cum a fost prezentat mai sus, terapia medicamentoasă pentru hipercolesterolemie la pacienţi cu BC este bine susţinută de date din studii clinice. Chiar şi pacienţii cu BC sau cu factori de risc şi concentraţii „medii" de LDL-C beneficiază în urma tratamentului. Terapia farmacologică pentru scăderea LDL-C la pacienţii cu BC este totodată foarte bună din perspectiva raportului cost/eficacitate. Pacienţii cu diabet zaharat şi fără BC au risc similar cu cei fără diabet şi BC preexistentă. O modalitate eficace de estimare a riscului absolut pentru un eveniment cardiovascular în următorii 10 ani este folosirea unui sistem de alocare a unui scor dezvoltat pornind de la baza de date a studiului Framingham Heart Study. Pacienţii cu risc absolut > 20% de BC în următorii 10 ani sunt consideraţi „echivalenţi pentru riscul de BC". Ghidurile actuale ale NCEP ATPIII recomandă tratamentul farmacologic pentru a reduce LDL-C la valori < 100 mg/dL la pacienţii cu BC confirmată, alte forme de ASCVD (anevrism aortic, boală vasculară periferică sau boală cerebrovasculară), diabet zaharat sau echivalenţi pentru riscul de BC; totodată, tratamentul de reducere a LDL-C la valori < 70 mg/dL reprezintă un obiectiv „opţional" pentru pacienţii cu BC şi risc înalt. Pe baza acestor ghiduri, practic toţi pacienţii cu BC şi echivalenţi pentru riscul de BC necesită terapie de scădere a colesterolului. Pacienţii cu risc moderat şi doi sau mai mulţi factori de risc, având un risc absolut la 10 ani de 10-20%, ar trebui trataţi urmărind obiectivul de LDL-C < 130 mg/dL sau „opţional" LDL-C < 100 mg/dL.

Persoanele cu concentraţii plasmatice ale LDL-C mult crescute (> 190 mg/dL) ar trebui luate neapărat în considerare pentru tratament medicamentos, chiar dacă riscul absolut de BC în următorii 10 ani nu este crescut în mod deosebit. Decizia de iniţiere a tratamentului farmacologic la indivizi cu LDL-C între 130 şi 190 mg/dL poate fi dificilă. Deşi este dezirabil să se evite tratamentul medicamentos la pacienţi cu probabilitate mică de a dezvolta BC, un procentaj foarte mare dintre pacienţii care în final dezvoltă BC au valori plasmatice ale LDL-C în acest interval. La luarea deciziei se ţine cont şi de alte informaţii clinice. De exemplu, o valoare scăzută a HDL-C (< 40 mg/dL) susţine o decizie în favoarea unei terapii mai agresive. Diagnosticul de sindrom metabolic identifică, de asemenea, indivizii cu risc înalt, care ar trebui trataţi prin modificări ale stilului de viaţă şi sunt candidaţi pentru tratament farmacologic mai agresiv (Cap. 32). Alte analize de laborator, cum ar fi creşterea nivelului plasmatic de apoB, Lp(a) sau proteină C reactivă (test cu sensibilitate înaltă), ajută la identificarea altor indivizi cu risc înalt la care ar trebui avut în vedere tratamentul medicamentos când valorile LDL-C sunt într-un interval de „incertitudine".

Terapia farmacologică este indicată şi la pacienţi cu trigliceride > 1 000 mg/dL care au fost evaluate prin screening şi tratate pentru cauze secundare de chilomicronemie. Obiectivul este reducerea trigliceridelor plasmatice < 500 mg/dL, pentru a scădea astfel riscul de pancreatită acută. Când trigliceridele sunt între 500 şi 1 000 mg/dL, decizia de folosire a medicamentelor depinde de evaluarea riscului cardiovascular. Majoritatea studiilor clinice care au evaluat tratamentul cu statine au exclus persoanele cu trigliceride > 350-450 mg/dL, astfel încât sunt disponibile doar puţine date despre eficacitatea statinelor în ceea ce priveşte reducerea riscului cardiovascular la pacienţi cu trigliceride mai mari decât această valoare prag. Sunt necesare mai multe informaţii despre eficacitatea statinelor, a fibraţilor, a niacinei şi a uleiurilor de peşte pentru reducerea riscului cardiovascular în acest context. Terapia combinată este adeseori necesară pentru controlul optim al dislipidemiei mixte.

Inhibitori de HMG-CoA reductază (statine) Reacţia mediată de HMG-CoA reductază este etapa limitatoare de viteză a biosintezei colesterolului, iar inhibiţia acestei enzime scade sinteza de colesterol. Prin inhibiţia biosintezei colesterolului, statinele măresc activitatea receptorilor pentru LDL hepatici şi viteza de epurare a LDL circulante, astfel încât realizează o reducere dependentă de doză a nivelurilor plasmatice de LDL-C. Există variaţii mari de la un individ la altul în ceea ce priveşte răspunsul iniţial la o statină, dar odată ce un pacient primeşte o statină, dublarea dozei produce o reducere de încă 6% a nivelului plasmatic de LDL-C. Statinele disponibile în prezent diferă în ceea ce priveşte capacitatea lor de reducere a LDL-C (**Tabelul 31-6**). Totodată, statinele scad trigliceridele plasmatice într-o manieră dependentă de doză, efectul fiind proporţional cu acţiunea lor de scădere a LDL-C

(dacă trigliceridele sunt < 400 mg/dL). Statinele au un efect moderat de creștere a nivelului de HDL (5-10%), iar acest efect nu este dependent de doză.

Statinele sunt bine tolerate și pot fi administrate oral o dată pe zi. Efectele secundare potențiale includ: dispepsie, cefalee, oboseală și dureri musculare sau articulare. Miopatia severă și chiar rabdomioliza apar rareori în cursul terapiei. Riscul de miopatie asociată cu statinele este crescut de prezența vârstei avansate, a slăbiciunii generale, a insuficienței renale și de coadministrarea unor medicamente care interferează cu metabolizarea statinelor, cum ar fi eritromicină și antibiotice înrudite, agenți antifungici, medicamente imunosupresive și derivați de acid fibric (în special gemfibrozil). Miopatia severă poate fi evitată de obicei prin selectare atentă a pacienților, evitarea medicamentelor care produc interacțiuni și instruirea pacienților să contacteze medicul imediat dacă resimt dureri musculare fără explicație aparentă. În eventualitatea în care apar simptome musculare, concentrația creatin-kinazei (CK) plasmatice ar trebui măsurată pentru a documenta miopatia. Nivelul seric de CK nu ar trebui monitorizat de rutină la pacienții tratați cu statine, deoarece creșterea CK în absența simptomelor nu prezice dezvoltarea miopatiei și nu sugerează în mod necesar necesitatea întreruperii administrării medicamentului.

O altă consecință a terapiei cu statine este creșterea transaminazelor hepatice (ALT și AST). Acestea ar trebui verificate înainte de inițierea terapiei, după 2-3 luni și apoi anual. Creșterea substanțială (de > 3 ori limita superioară a normalului) a transaminazelor este relativ rară, iar creșterea ușoară sau moderată (de 1-3 ori limita superioară a normalului), în absența simptomelor, nu impune oprirea tratamentului. Formele severe de hepatită asociată cu administrarea de statine sunt foarte rare, astfel încât există tendința

TABELUL 31-6

PREZENTAREA PRINCIPALELOR MEDICAMENTE FOLOSITE PENTRU TRATAMENTUL HIPERLIPIDEMIEI

MEDICAMENT	INDICAȚII PRINCIPALE	DOZĂ INIȚIALĂ	DOZĂ MAXIMĂ	MECANISM	EFECTE SECUNDARE FRECVENTE
Inhibitori de HMG-CoA reductază	Creșterea LDL-C			↓ Sinteza de colesterol, ↑ expresia hepatică de receptori pentru LDL, ↓ producția de VLDL	Mialgii, artralgii, creșterea transaminazelor, dispepsie
Lovastatină		20 mg/zi	80 mg/zi		
Pravastatină		40 mg la culcare	80 mg la culcare		
Simvastatină		20 mg la culcare	80 mg la culcare		
Fluvastatină		20 mg la culcare	80 mg la culcare		
Atorvastatină		10 mg la culcare	80 mg la culcare		
Rosuvastatină		10 mg la culcare	40 mg la culcare		
Inhibitori ai absorbției colesterolului				↓ Absorbția intestinală de colesterol	Creșterea transaminazelor
Ezetimib	Creșterea LDL-C	10 mg/zi	10 mg/zi		
Chelatori de acizi biliari	Creșterea LDL-C			↑ Excreția de acizi biliari și ↑ expresia receptorilor pentru LDL	Balonare, constipație, creșterea trigliceridelor
Colestiramină		4 g/zi	32 g/zi		
Colestipol		5 g/zi	40 g/zi		
Colesevelam		3750 mg/zi	4375 mg/zi		
Acid nicotinic	Creșterea LDL-C, scăderea HDL-C, creșterea TG			↓ Sinteza hepatică de VLDL	Congestie cutanată, disconfort GI, creșterea glicemiei și a acidului uric, modificarea testelor funcționale hepatice
Cu eliberare imediată		100 mg x 3/zi	1 g x 3/zi		
Cu eliberare susținută		250 mg x 2/zi	1,5 g x 2/zi		
Cu eliberare extinsă		500 mg la culcare	2 g la culcare		
Derivați de acid fibric	TG crescute, resturi de lipoproteine crescute			↑ LPL, ↓ sinteza de VLDL	Dispepsie, mialgii, litiază biliară, creșterea transaminazelor
Gemfibrozil		600 mg x 2/zi	600 mg x 2/zi		
Fenofibrat		145 mg qd	145 mg qd		
Acizi grași omega 3	Creștere TG	3 g/zi	6 g/zi	↑ Catabolismul TG	Dispepsie, diaree, respirație cu miros de pește

Notă: LDL, lipoproteine cu densitate mică; VLDL, lipoproteine cu densitate foarte mică; HDL, lipoproteine cu densitate înaltă; LDL-C, LDL-colesterol; HDL-C, HDL-colesterol; TG, trigliceride; LPL, lipoprotein-lipază; GI, gastrointestinal.



către monitorizarea mai puţin frecventă a transaminazelor la pacienţi care iau statine. Creşterea enzimelor hepatice indusă de statine dispare după oprirea tratamentului.

Statinele par a fi medicamente remarcabil de sigure. Meta-analizele studiilor clinice mari randomizate (cu braţ de control) nu sugerează creşterea incidenţei vreunei afecţiuni non-cardiace severe. Statinele reprezintă clasa terapeutică de elecţie pentru scăderea LDL-C şi sunt de departe medicamentele hipolipemiante cel mai larg folosite.

Inhibitorii absorbţiei colesterolului Colesterolul din lumenul intestinului subţire provine din dietă (aproximativ o treime) şi din bilă (aproximativ două treimi) şi este absorbit activ de enterocite printr-un proces care implică proteina NPC1L1. Ezetimibul (Tabelul 31-6) este un inhibitor al absorbţiei colesterolului care se leagă direct la NPC1L1 şi o inhibă, blocând astfel absorbţia intestinală de colesterol. La om s-a demonstrat că ezetimibul la doze de 10 mg scade absorbţia de colesterol cu aproape 60%. Rezultatul inhibiţiei absorbţiei intestinale a colesterolului este reducerea colesterolului hepatic şi creşterea expresiei hepatice a receptorilor pentru LDL. După administrare de ezetimib (10 mg), reducerea medie a concentraţiei plasmatice de LDL-C este 18%, iar efectul este aditiv când medicamentul se foloseşte în combinaţie cu o statină. Efectele asupra nivelului de TG şi HDL-C sunt neglijabile, iar efecte asupra obiectivelor cardiovasculare nu au fost raportate. În caz de folosire în combinaţie cu o statină se recomandă monitorizarea transaminazelor hepatice. Ezetimibul a devenit medicamentul de elecţie pentru asociere cu statine la pacienţii care necesită o reducere şi mai accentuată a LDL-C şi este, de asemenea, larg folosit la cei cu intoleranţă la statine.

Chelatori de acizi biliari (răşini) Chelatorii de acizi biliari leagă acizii biliari din intestin şi facilitează eliminarea acestora în scaun. Pentru a menţine nivelul acizilor biliari, ficatul foloseşte colesterolul pentru sinteza acestora. Diminuarea colesterolului intracelular hepatic conduce la mărirea expresiei receptorilor pentru LDL, cu preluare crescută a LDL din plasmă. Chelatorii acizilor biliari – cum ar fi colestiramină, colestipol şi colesevelam (Tabelul 31-6) – reduc în principal LDL-C şi pot determina creşterea trigliceridelor plasmatice. Prin urmare, pacienţii cu hipertrigliceridemie nu ar trebui trataţi cu răşini chelatoare de acizi biliari. Colestiramina şi colestipolul sunt răşini insolubile care trebuie suspendate în lichide. Colesevelamul este disponibil sub formă de tablete, dar în general trebuie administrate până la 6-7 tablete pe zi pentru o scădere adecvată a LDL-C. Majoritatea efectelor secundare ale răşinilor sunt limitate la tractul gastrointestinal şi includ balonare şi constipaţie. Deoarece chelatorii de acizi biliari nu sunt absorbiţi în circulaţia sistemică, aceştia sunt foarte siguri şi reprezintă medicaţia de elecţie pentru reducerea colesterolului la copii şi la femeile care alăptează, sunt însărcinate sau ar putea rămâne însărcinate. Sunt eficace în combinaţie cu statine, dar şi cu ezetimib, fiind utili îndeosebi în asociere cu una sau ambele clase de medicamente, pentru pacienţii dificil de tratat sau cu intoleranţă la statine.

Acidul nicotinic (niacină) Acidul nicotinic, sau niacina, este o vitamină din grupul B care a fost folosită ca agent de modificare a concentraţiilor de lipide timp de zeci de ani. A fost demonstrat că reduce fluxul de acizi graşi neesterificaţi (NEFA, *nonesterified fatty acids*) către ficat, ceea ce determină scăderea sintezei hepatice de TG şi diminuarea secreţiei de VLDL. În ultimii ani a fost descoperit un receptor pentru acid nicotinic, numit GPR109A; este exprimat în adipocite şi – când este activat – blochează eliberarea de NEFA din ţesutul adipos. Niacina reduce trigliceridele plasmatice şi LDL-C şi creşte concentraţia de HDL-C (Tabelul 31-6). De asemenea, niacina este singurul medicament hipolipemiant disponibil în prezent, care reduce semnificativ nivelul plasmatic de Lp(a). Dacă este prescrisă şi monitorizată corect, niacina este un medicament hipolipemiant sigur şi eficace.

Cel mai frecvent efect secundar al niacinei este congestia cutanată, mediată de activarea aceluiaşi receptor GPR109A în tegument, cu sinteză locală de prostaglandină D2. Congestia poate fi atenuată folosind preparate cu absorbţie lentă şi prin administrare de aspirină înainte de tratament. În plus, pentru congestia cutanată pacienţii dezvoltă tahifilaxie. Terapia cu niacină se iniţiază de obicei la doze mici, care se cresc treptat. Niacina cristalină cu eliberare imediată se administrează în general de trei ori pe zi, niacina cu eliberare susţinută (eliberată fără reţetă medicală) se ia de două ori pe zi, iar niacina cu eliberare extinsă (eliberată doar cu reţetă) se administrează o dată pe zi. La până la 15% dintre pacienţii trataţi cu orice formă de niacină se înregistrează creşteri uşoare ale transaminazelor, iar aceste creşteri impun uneori oprirea tratamentului. Niacina potenţează efectul warfarinei, astfel încât aceste două medicamente ar trebui prescrise împreună cu prudenţă. Acanthosis nigricans (colorare închisă a tegumentului, care capătă o textură aspră) şi erupţiile maculopapulare reprezintă efecte secundare rare ale niacinei. Niacina este contraindicată la pacienţi cu ulcer peptic şi poate exacerba simptomele refluxului gastroesofagian. Poate, de asemenea, mări nivelul plasmatic de acid uric, precipitând atacurile de gută la pacienţi susceptibili.

Niacina poate creşte glicemia. Însă într-un studiu în care au fost înrolaţi pacienţi cu diabet zaharat de tip 2, tratamentul cu niacină a fost asociat doar cu o creştere uşoară a glicemiei, fără a produce modificări semnificative ale nivelului de HbA1c. Într-un alt studiu, administrarea de niacină la doze mici a redus în mod eficace nivelul trigliceridelor şi a crescut HDL-C, fără a afecta negativ controlul glicemic. Prin urmare, niacina poate fi folosită la pacienţii cu diabet zaharat, însă înainte de iniţierea tratamentului ar trebui făcute eforturi pentru optimizarea controlului diabetului, iar la pacienţi fără diabet, dar cu toleranţă alterată la glucoză, glicemia ar trebui monitorizată atent după iniţierea terapiei cu niacină.

Pentru ca tratamentul cu niacină să fie eficace este necesar ca pacientul să fie bine educat şi puternic motivat. Are ca avantaje preţul redus şi siguranţa bună pe termen lung. Este medicamentul cel mai eficace, disponibil în

prezent pentru creșterea HDL-C. Are utilitate în special la pacienți cu hiperlipidemie combinată și valori plasmatice scăzute ale HDL-C, fiind eficace în combinație cu statinele.

Derivații de acid fibric (fibrați) Derivații de acid fibric sunt agoniști ai PPARα, un receptor nuclear implicat în reglarea metabolismului carbohidraților și al lipidelor. Fibrații stimulează activitatea LPL (crescând astfel hidroliza trigliceridelor), reduc sinteza de apoC-III (mărind epurarea resturilor de lipoproteine) și pot scădea producția de VLDL. Fibrații sunt medicamentele cele mai eficace disponibile pentru reducerea nivelului de trigliceride, totodată mărind ușor nivelul de HDL-C (Tabelul 31-6). Au efecte variabile asupra LDL-C și la pacienții cu hipertrigliceridemie se asociază uneori cu creșterea nivelului plasmatic de LDL-C.

Fibrații sunt în general bine tolerați. Cel mai frecvent efect secundar este dispepsia. Miopatia și hepatita apar rareori în absența altor agenți hipolipemianți. Fibrații cresc secreția biliară de colesterol și sunt asociați cu creșterea riscului de litiază biliară. Este important să se aibă în vedere faptul că fibrații pot potența efectul warfarinei și al anumitor antidiabetice orale, astfel încât statusul anticoagulant și glicemia ar trebui monitorizate îndeaproape la pacienți tratați cu aceste medicamente.

Fibrații sunt medicamentele de elecție la pacienții cu hipertrigliceridemie severă (> 1 000 mg/dL) și pot fi avuți în vedere ca terapie de primă linie la pacienți cu hipertrigliceridemie moderată (500-1 000 mg/dL) și FDBL. După cum a fost precizat mai sus, datele clinice în cazul fibraților sugerează un beneficiu cardiovascular, dar rezultatele sunt mixte. La pacienții cu TG < 500 mg/dL, rolul fibraților este în principal în asociere cu statine, la pacienți selectați cu dislipidemie mixtă. În acest context, riscul de miopatie trebuie cântărit atent în raport cu beneficiile clinice ale tratamentului.

Acizii grași omega 3 (uleiuri de pește) Acizii grași N-3 polinesaturați (n-3 PUFA) sunt prezenți în concentrație mare în pește și în semințele de in. Cei mai larg folosiți n-3 PUFA pentru tratamentul hiperlipidemiilor sunt cele două molecule active din uleiul de pește: acidul eicosapentaenoic (EPA) și acidul decohexanoic (DHA). N-3 PUFA au fost concentrați în tablete și reduc trigliceridele când se administrează la doze de 3-4 g/zi. Uleiurile de pește pot determina creșterea LDL-C la anumiți pacienți. Suplimentele din uleiuri de pește pot fi folosite în combinație cu fibrați, niacină sau statine pentru a trata hipertrigliceridemia. În general, uleiurile de pește sunt bine tolerate și par să fie sigure, cel puțin la doze de 3-4 g. Cu toate că administrarea uleiului de pește este asociată cu prelungirea timpului de sângerare, în studiile clinice nu s-a observat o creștere a episoadelor hemoragice. O doză mai mică de acizi grași omega 3 (aproximativ 1 g) a fost asociată cu reducerea incidenței evenimentelor cardiovasculare la pacienți cu BC și este folosită în acest scop de anumiți medici.

Terapia medicamentoasă combinată Acest tip de terapie este adeseori necesar la pacienții în cazul cărora valorile țintă ale lipidelor nu sunt atinse folosind monoterapie. Terapia medicamentoasă combinată se folosește frecvent pentru: (1) pacienții la care valorile țintă ale LDL-C și non-HDL-C nu sunt atinse utilizând monoterapie cu statine, (2) pacienții cu valori crescute ale LDL-C și anomalii ale axei TG-HDL și (3) pacienții cu hipertrigliceridemie severă la care valoarea țintă a non-HDL-C nu este atinsă doar cu fibrați sau uleiuri de pește. Incapacitatea de atingere a valorilor țintă pentru LDL-C (și non-HDL-C) nu este rară în cazul monoterapiei cu statine. În acest context se poate asocia un inhibitor al absorbției colesterolului sau un chelator de acizi biliari. Combinația dintre niacină și o statină reprezintă o opțiune atractivă pentru pacienții cu risc înalt care nu ating valoarea țintă a LDL-C sub monoterapie cu o statină și la care anomalia lipidică primară a fost valoarea scăzută a HDL-C. În mod invers, la pacienții cu risc înalt care primesc tratament cu statine și au valori crescute ale TG ca anomalie lipidică primară restantă, adăugarea unui fibrat sau a uleiurilor de pește reprezintă o soluție rezonabilă. La pacienții cu hipertrigliceridemie, tratați cu fibrați, se întâmplă frecvent ca valorile țintă ale LDL-C și non-HDL-C să nu fie atinse, astfel încât aceștia sunt candidați pentru adăugarea unei statine. Coadministrarea statinelor și a fibraților este în mod evident atrăgătoare pentru pacienți cu hiperlipidemie combinată, însă niciun studiu clinic nu a evaluat eficacitatea unei combinații statină-fibrat comparativ cu monoterapia cu statine sau fibrați în ceea ce privește reducerea evenimentelor cardiovasculare, iar siguranța pe termen lung a acestei combinații nu se cunoaște. Combinațiile statină-fibrat sunt cunoscute că se asociază cu incidență crescută a miopatiei severe (până la 2,5%) și rabdomioliză, astfel încât pacienții tratați cu aceste două medicamente trebuie atent instruiți și monitorizați. Această combinație de medicamente ar trebui folosită cu prudență la pacienții cu disfuncție renală sau hepatică subiacentă, la persoane vârstnice, cu slăbiciune marcantă și boli cronice, precum și la pacienți care primesc medicamente multiple.

ALTE ABORDĂRI Ocazional, pacienții nu pot tolera medicamentele hipolipemiante la dozele necesare pentru controlul adecvat al concentrațiilor lipidelor. Un grup mai mare de pacienți, majoritatea având afecțiuni lipidice primare, continuă să prezinte hipercolesterolemie în pofida terapiei farmacologice combinate. Acești pacienți au risc crescut pentru apariția sau progresia BC și a unor evenimente clinice de tip BC. Opțiunea terapeutică de elecție pentru pacienții cu hipercolesterolemie severă refractară este afereza LDL. În cadrul acestui proces, plasma pacientului este trecută printr-o coloană care îndepărtează în mod selectiv LDL, după care este reintrodusă în organismul pacientului. Pacienții aflați sub tratament farmacologic maximal și care au BC și LDL-C > 200 mg/dL, sau nu au BC și au LDL-C > 300 mg/dL, sunt candidați pentru afereză LDL o dată la două săptămâni și ar trebui îndrumați către un centru specializat de tratament al dislipidemiilor.

TRATAMENTUL VALORILOR SCĂZUTE ALE HDL-C Valorile puternic scăzute ale HDL-C (< 20 mg/dL) însoțite de trigliceride < 400 mg/dL indică de obicei

prezența unei boli genetice, precum mutații ale apoA-I, deficit de LCAT sau boală Tangier. Valorile HDL-C < 20 mg/dL sunt frecvente în contextul hipertrigliceridemiei severe, situație în care obiectivul primar ar trebui să fie controlul trigliceridelor. Scăderea HDL-C < 20 mg/dL apare și la indivizii care folosesc steroizi anabolizanți. Ar trebui avute în vedere și cauzele secundare de reducere mai moderată a HDL (20-40 mg) (Tabelul 31-5). Fumatul ar trebui întrerupt, persoanele cu obezitate ar trebui încurajate să scadă în greutate, indivizii sedentari ar trebui sfătuiți să facă mișcare, iar diabetul zaharat ar trebui controlat în mod optim. Când este posibil, medicamentele care pot reduce nivelul plasmatic de HDL-C ar trebui oprite. Prezența valorilor scăzute izolat ale HDL-C la un pacient cu nivel plasmatic la limită al LDL-C ar trebui să ridice problema terapiei de scădere a LDL în cazul persoanelor cu risc înalt. Statinele măresc HDL-C doar în mică măsură (aproximativ 5-10%). Fibrații au, de asemenea, efect moderat asupra HDL-C (crescând nivelul cu aproximativ 5-15%), cu excepția pacienților care au și hipertrigliceridemie, în cazul cărora sunt mai eficace. Niacina este agentul terapeutic cel mai eficace pentru creșterea HDL-C și poate mări concentrația plasmatică a HDL-C cu până la aproximativ 30%, cu toate că unii pacienți nu răspund la acest tratament.

Problema folosirii tratamentului farmacologic pentru a crește în mod specific nivelul de HDL-C nu a fost evaluată în studii clinice. La pacienți cu BC și valori scăzute ale HDL-C, la care valoarea LDL-C este cea urmărită, poate fi rezonabil să se inițieze un tratament (cu un fibrat sau niacină) orientat în mod specific spre reducerea trigliceridelor plasmatice și creșterea nivelului plasmatic de HDL-C. Mai multe date sunt necesare înainte de emiterea unor recomandări largi pentru folosirea terapiei farmacologice, în mod specific pentru creșterea nivelului de HDL-C în scopul prevenirii evenimentelor cardiovasculare. Sunt în curs de dezvoltare noi metode de mărire a HDL-C, care ar putea ajuta la rezolvarea acestei probleme importante.

BIBLIOGRAFIE

BAIGENT C. et al.: Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: Prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 366:1267, 2005.

BRUNZELL J. D.: Clinical practice. Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 357(10):1009, 2007.

CANNON C. P. et al.: Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 350:1495, 2004.

CARLSON L. A.: Nicotinic acid: The broad-spectrum lipid drug. A 50th anniversary review. *J Intern Med* 258:94, 2005.

DUFFY D., RADER D. J.: Emerging therapies targeting high-density lipoprotein metabolism and reverse cholesterol transport. *Circulation* 113:1140, 2006.

GRUNDY S. M.: The issue of statin safety: Where do we stand? *Circulation* 111:3016, 2005.

——— et al.: Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 110:227, 2004.

LAROSA J. C. et al.: Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 352:1425, 2005.

NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM: Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 285:2486, 2001.

RADER D. J. et al.: Monogenic hypercholesterolemia: New insights in pathogenesis and treatment. *J Clin Invest* 111:1795, 2003.

SINGH I. M. et al.: High-density lipoprotein as a therapeutic target: A systematic review. *JAMA* 298(7):786, 2007.

CAPITOLUL 32

SINDROMUL METABOLIC

Robert H. Eckel

Sindromul metabolic (sindrom X, sindrom de rezistență la insulină) constă dintr-o constelație de anomalii metabolice care cresc riscul de boli cardiovasculare (CVD) și diabet zaharat (DZ). Criteriile care definesc sindromul metabolic au evoluat de la stabilirea lor inițială în anul 1998 de către Organizația Mondială a Sănătății, fapt care reflectă acumularea dovezilor și a analizelor efectuate de diferite organizații profesionale și grupuri de specialiști. Principalele caracteristici ale sindromului metabolic includ obezitate de tip central, hipertrigliceridemie, valori reduse ale HDL colesterolului, hiperglicemie și hipertensiune arterială (**Tabelul 32-1**).

EPIDEMIOLOGIE

Prevalența sindromului metabolic este variabilă pe plan mondial, reflectând parțial vârsta și etnia populațiilor studiate și criteriile diagnostice aplicate. În general, prevalența sindromului metabolic crește cu vârsta. Cea mai mare prevalență înregistrată pe plan mondial este la indienii americani, pentru grupa de vârstă 45-49 de ani, atingând aproape 60% la femei și 45% la bărbați, pe baza criteriilor National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel III (NCEP:ATPIII). În Statele Unite sindromul metabolic este mai rar la bărbații afroamericani și mai frecvent la femeile mexican-americane. Conform datelor obținute în cadrul National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) III, prevalența ajustată în funcție de vârstă a sindromului metabolic în Statele Unite este 34% la bărbați și 35% la femei. În Franța, analiza unei cohorte de indivizi cu vârsta între 30-64 ani a arătat o prevalență <10% pentru fiecare gen, deși la grupa de vârstă 60-64 ani aceasta a fost 17,5%. Creșterea gradului mondial de industrializare se asociază cu mărirea prevalenței obezității, fapt care se așteaptă a crește puternic prevalența sindromului metabolic, în special la grupele de vârstă avansate. Mai mult, creșterea prevalenței și a severității obezității la copii determină apariția caracteristicilor sindromului metabolic la vârste mai tinere.

În **Fig. 32-1** este prezentată distribuția celor cinci componente ale sindromului metabolic în cadrul populației Statelor Unite (NHANES III). La femei predomină creșterea circumferinței taliei, în timp ce la bărbați sunt mai frecvente creșterea trigliceridelor >150 mg/dl și hipertensiunea arterială.

FACTORI DE RISC

Supraponderalitatea/obezitatea

Deși sindromul metabolic a fost descris pentru prima dată la începutul secolului al XX-lea, elementul principal care a condus la recunoașterea recentă a acestuia a fost creșterea epidemică pe plan mondial a prevalenței supraponderalității/obezității. Adipozitatea centrală este o caracteristică cheie, reflectând faptul că prevalența sindromului este influențată puternic de relația strânsă dintre circumferința taliei și creșterea adipozității. Totuși, deși obezitatea este importantă, persoanele normoponderale pot avea, de asemenea, rezistență la insulină și sindrom metabolic.

TABELUL 32-1

CRITERIILE SINDROMULUI METABOLIC DEFINITE DE NCEP:ATPIII 2001 ȘI IDF

NCEP:ATPIII 2001	Criteriile IDF pentru adipozitatea centrală[a]		
Trei sau mai multe dintre următoarele criterii:	**Circumferința taliei**		
	Bărbați	**Femei**	**Etnie**
Obezitate centrală: circumferința taliei > 102 cm (bărbați) și > 88 cm (femei)	≥ 94 cm	≥ 80 cm	Rasă albă, Africa Subsahariană, Orientul Mijlociu și Îndepărtat
Hipertrigliceridemie: trigliceride ≥ 150 mg/dL sau tratament specific	≥ 90 cm	≥ 80 cm	Asia de Sud, China, grupurile etnice din America de Sud și Centrală
HDL colesterol scăzut: < 40 mg/dL și respectiv < 50 mg/dL sau tratament specific	≥ 85 cm	≥ 90 cm	Japonia
	Două sau mai multe dintre următoarele criterii		
Hipertensiune arterială: presiune sangvină sistolică ≥ 130 mmHg și presiune diastolică ≥ 85 mmHg sau tratament specific	Trigliceride à jeun > 150 mg/dL sau medicație specifică		
	HDL colesterol < 40 mg/dL pentru bărbați și <50 mg/dL pentru femei sau tratament specific		
Glicemie à jeun ≥ 100 mg/dL sau tratament specific sau diagnostic stabilit de diabet zaharat tip 2	Presiune sangvină sistolică > 130 mmHg sau diastolică > 85 mmHg, sau diagnostic anterior de hipertensiune, sau tratament specific		
	Glicemie à jeun ≥100 mg/dL sau diagnostic de diabet zaharat tip 2		

[a] În cadrul acestei analize au fost utilizate următoarele valori-prag pentru circumferința taliei: ≥ 94 cm pentru bărbați de rasă albă; ≥ 94 cm pentru bărbați afroamericani; ≥ 90 cm pentru bărbați mexican-americani; ≥ 80 cm pentru femei de rasă albă; ≥ 80 cm pentru femei afroamericane; ≥ 80 cm pentru femei mexican-americane. La participanții încadrați la categoria „altă rasă – inclusiv origine multirasială" au fost utilizate valorile prag stabilite în trecut pentru persoanele din Europa (bărbați ≥ 90 cm și femei ≥ 80 cm) sau din Asia de Sud (bărbați ≥ 90 cm și femei ≥ 80 cm). În cazul indivizilor din categoria „hispanici de alt tip" s-au folosit valorile-prag stabilite pentru cei proveniți din America de Sud sau Centrală.

Abrevieri: NCEP:ATPIII, National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel III; IDF, International Diabetes Foundation; HDL, lipoproteine cu densitate mare.

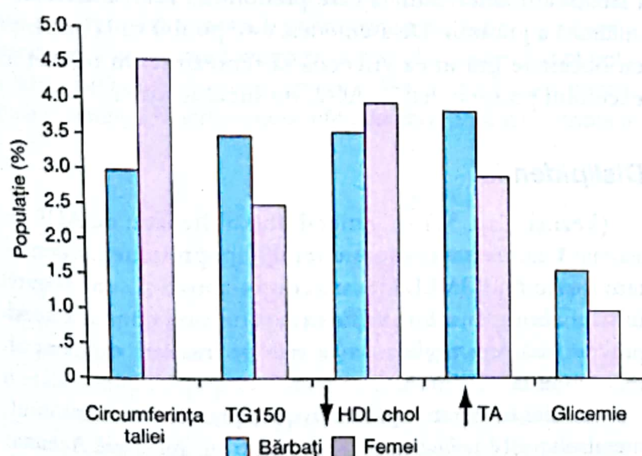


FIGURA 32-1

Prevalența componentelor sindromului metabolic, conform studiului NHANES III: NHANES, National Health and Nutrition Examination Survey; TG, trigliceride; HDL, lipoproteine cu densitate mare; TA, tensiune arterială. *(După E. S. Ford și col.: JAMA 287:356, 2002)*

Stilul de viață sedentar

Inactivitatea fizică este un factor predictiv pentru evenimente cardiovasculare și mortalitate cardiovasculară specifică. Multe dintre componentele sindromului metabolic se asociază cu stilul de viață sedentar, cum ar fi creșterea adipozității (predominant centrale), scăderea HDL colesterolului și tendința de creștere a trigliceridelor, a presiunii sangvine și a glicemiei la persoanele cu susceptibilitate genetică. Comparativ cu indivizii care s-au uitat la televizor sau au folosit computerul < 1 oră/zi, cei care au desfășurat aceste activități > 4 ore/zi au avut o incidență de două ori mai mare a sindromului metabolic.

Îmbătrânirea

Sindromul metabolic afectează 44% din populația cu vârsta > 50 de ani din Statele Unite. Comparativ cu bărbații, un procentaj mai mare dintre femeile peste 50 de ani sunt afectate de acest sindrom. Dependența prevalenței sindromului metabolic de vârstă poate fi observată la majoritatea populațiilor studiate.

DZ este inclus atât în definiția stabilită de NCEP, cât și în cea dată de International Diabetes Foundation (IDF) pentru sindromul metabolic. Se estimează că majoritatea pacienților (aproximativ 75%) cu diabet zaharat tip 2 sau toleranță alterată la glucoză (IGT) au sindrom metabolic. Prezența sindromului la această categorie de pacienți este concordantă cu prevalența mai mare a bolilor cardiovasculare, comparativ cu pacienții care au diabet zaharat tip 2 sau IGT, dar fără sindrom metabolic.

Boala coronariană

Prevalența sindromului metabolic la pacienții cu boală coronariană este aproximativ 50%, iar la subgrupa celor cu boală coronariană prematură (debutată ≤ 45 ani), în special la femei, este 37%. Prin implementarea măsurilor de reabilitare cardiacă și modificarea stilului de viață (de exemplu, alimentație corectă, activitate fizică, scădere ponderală, iar uneori tratament medicamentos), prevalența sindromului poate fi redusă.

Lipodistrofia

Afecțiunile lipodistrofice se asociază în general cu sindromul metabolic. Atât formele ereditare (de exemplu, lipodistrofia congenitală Berardinelli-Seip, lipodistrofia parțială familială Dunnigan), cât și cele dobândite (de exemplu, lipodistrofie asociată cu infecția HIV, la pacienții tratați cu medicamente antiretrovirale foarte active) de lipodistrofie pot determina apariția rezistenței severe la insulină și a multora dintre componentele sindromului metabolic.

ETIOLOGIE

Rezistența la insulină

Cea mai acceptată și mai unificatoare ipoteză care descrie fiziopatologia sindromului metabolic este rezistența la insulină, cauzată de un deficit funcțional al insulinei incomplet înțeles. Debutul rezistenței la insulină este anunțat de hiperinsulinemia postprandială, urmată de hiperinsulinemie à jeun și în final de hiperglicemie.

Un factor care contribuie precoce la dezvoltarea rezistenței la insulină este excesul de acizi grași circulanți (Fig. 32-2). Acizii grași liberi (AGL), prezenți în plasmă legați de albumină, provin în principal din depozitele de trigliceride ale țesutului adipos, fiind eliberați sub acțiunea lipazei reglate hormonal (*hormone-sensitive lipase*). Acizii grași sunt produși și prin lipoliza tisulară a lipoproteinelor bogate în trigliceride, sub acțiunea lipoprotein-lipazei (LPL). Insulina are efect antilipolitic, dar totodată stimulează LPL din țesutul adipos. De reținut că inhibiția lipolizei la nivelul țesutului adipos este efectul cel mai sensibil la acțiunea insulinei. În caz de apariție a rezistenței la insulină lipoliza nu mai este inhibată și producția de acizi grași crește, fapt care atenuează și mai mult efectul antilipolitic al insulinei. Excesul de acizi grași mărește disponibilitatea substratului energetic și cauzează rezistență la insulină prin modificarea căilor de semnalizare intracelulară. Acizii grași împiedică influxul celular de glucoză mediat de insulină și se acumulează sub formă de trigliceride în mușchii scheletici și în miocard, în timp ce la nivel hepatic se produce atât acumulare de trigliceride, cât și creșterea producției de glucoză.

Ipoteza stresului oxidativ reprezintă o teorie unificatoare pentru senescență și pentru predispoziția la sindromul metabolic. În urma studiilor efectuate la persoane cu rezistență la insulină asociată cu obezitate sau cu diabet zaharat tip 2, la descendenții pacienților cu diabet zaharat de tip 2, precum și la vârstnici, a fost identificat un defect al fosforilării oxidative mitocondriale care determină acumularea de trigliceride și molecule lipidice la nivel muscular. Acest fenomen se asociază cu rezistență la insulină.

Creșterea circumferinței taliei

Circumferința taliei este o componentă importantă a celor mai recente și mai frecvent utilizate criterii diagnostice pentru sindromul metabolic. Însă măsurarea circumferinței taliei nu permite diferențierea dintre creșterea dimensiunilor din cauza acumulării de țesut adipos la nivel subcutanat versus visceral; în acest scop este necesară efectuarea CT sau RMN. În cazul creșterii țesutului adipos visceral, AGL proveniți de la nivelul acestuia ajung în special la nivel hepatic. Pe de altă parte, creșterea cantității de grăsime abdominală subcutanată se asociază cu eliberarea produșilor de lipoliză în circulația sistemică, fiind evitate efectele directe asupra metabolismului hepatic. Creșterea relativă mai mare a țesutului adipos visceral versus subcutanat odată cu creșterea circumferinței taliei, observată la persoanele din Asia (inclusiv indieni), explică prevalența mai ridicată a sindromului la aceste populații, comparativ cu bărbații afroamericani, la care predomină acumularea subcutanată a grăsimii. De asemenea, este posibil ca la pacienții cu obezitate grăsimea viscerală să reprezinte un marker al excesului postprandial de AGL, nu sursa acestora.

Dislipidemia

(Vezi și Cap. 31) În general, fluxul hepatic de AGL se asociază cu creșterea producției de lipoproteine cu densitate foarte mică (VLDL), care conțin apo-B și sunt bogate în trigliceride. Insulina influențează în mod complex acest proces, însă *hipertrigliceridemia* este un marker excelent al rezistenței la insulină.

Cealaltă tulburare lipidică majoră prezentă în sindromul metabolic este *reducerea nivelului de HDL colesterol*. Aceasta este consecința modificării compoziției și a metabolismului HDL. În caz de hipertrigliceridemie, reducerea conținutului în colesterol al HDL este consecința nivelului redus de colesteril-esteri în miezul lipoproteic, asociată cu modificări ale trigliceridelor mediate de proteina de transfer a colesteril-esterilor (în urma cărora particulele devin mici și dense).

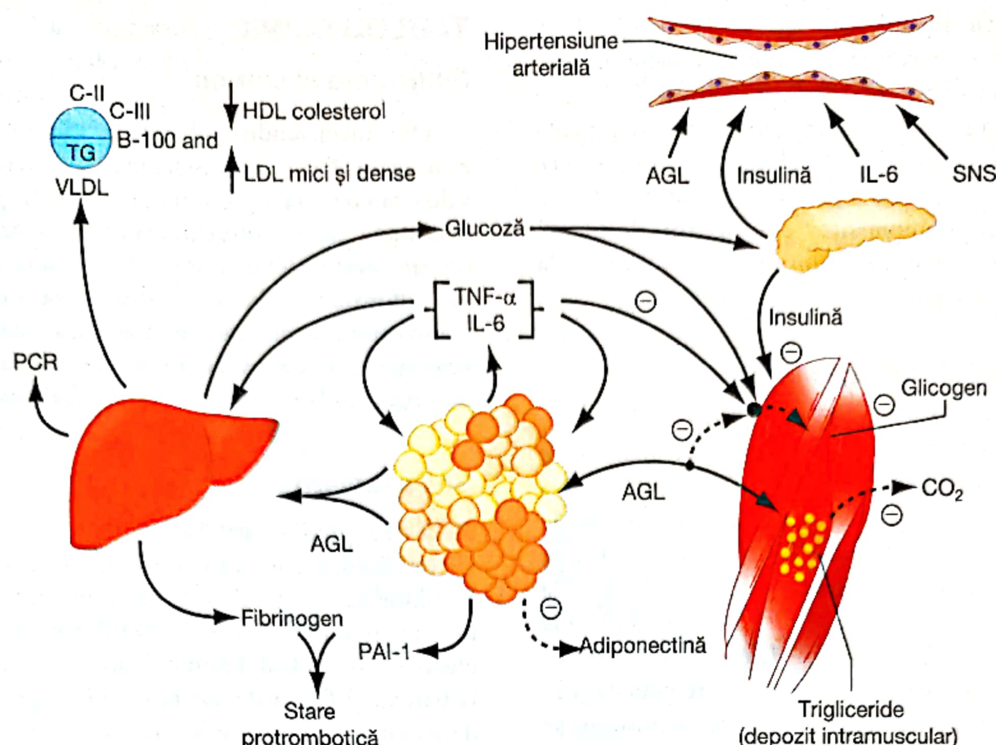


FIGURA 32-2

Fiziopatologia sindromului metabolic. Țesutul adipos abundent eliberează cantități mari de acizi grași liberi (AGL). La nivel hepatic, AGL determină creșterea producției de glucoză și trigliceride și secreția de lipoproteine cu densitate foarte mică (VLDL). Anomaliile asociate ale lipidelor/lipoproteinelor includ reducerea HDL-colesterolului (colesterolul din lipoproteine cu densitate mare) și creșterea densității lipoproteinelor cu densitate mică (LDL). De asemenea, AGL reduc sensibilitatea țesutului muscular la insulină, prin inhibiția influxului de glucoză mediat de insulină. Defecte asociate sunt reducerea cantității de glucoză transformată în glicogen și creșterea acumulării de lipide sub formă de trigliceride (TG). Nivelul ridicat al glicemiei, iar într-o oarecare măsură și nivelul crescut al AGL, stimulează secreția pancreatică de insulină și determină apariția hiperinsulinemiei. Hiperinsulinemia conduce la creșterea reabsorbției sodiului și stimulează activitatea sistemului nervos simpatic (SNS), fapt care contribuie la apariția hipertensiunii (efect la care pare a contribui și creșterea nivelului de AGL circulanți). Totodată, apare o stare proinflamatorie care contribuie la rezistența la insulină produsă de AGL în exces. Secreția crescută de interleukină 6 (IL-6) și factor α de necroză tumorală (TNF-α) de către adipocite și macrofage accentuează rezistența la insulină și eliberarea de AGL circulanți din depozitele de trigliceride ale țesutului adipos. De asemenea, IL-6 și alte citokine stimulează producția hepatică de glucoză, sinteza hepatică de VLDL și amplifică rezistența la insulină a țesutului muscular. Totodată, citokinele și AGL cresc producția hepatică de fibrinogen și producția adipocitară de inhibitor tip 1 al activatorului plasminogenului (PAI-1), favorizând instalarea unei stări protrombotice. Nivelul ridicat al citokinelor circulante stimulează și sinteza hepatică de proteină C reactivă (PCR). Scăderea producției de adiponectină, o citokină cu efect antiinflamator și de creștere a sensibilității la insulină, este de asemenea prezentă în sindromul metabolic.

Alterarea compoziției lipoproteinelor determină totodată creșterea clearance-ului circulator al HDL. Aceste modificări ale HDL sunt probabil indirect dependente de rezistența la insulină și apar în asociere cu modificări ale metabolismului lipoproteinelor bogate în trigliceride.

Alături de HDL, compoziția LDL este de asemenea alterată. Când trigliceridele à jeun sunt > 2 mM (aproximativ 180 mg/dl), LDL mici și dense sunt aproape întotdeauna crescute. Se consideră că acestea sunt mai aterogene. Toxicitatea lor endotelială este crescută și pot traversa membrana bazală endotelială, devenind aderente de glicozaminoglicani. De asemenea, au susceptibilitate ridicată la oxidare și se leagă selectiv la receptorii de epurare ai macrofagelor. Persoanele cu nivel crescut al particulelor LDL mici și dense și cu hipertrigliceridemie prezintă și creșterea conținutului în colesterol al subfracțiunilor VLDL1 și VLDL2. Particulele VLDL relativ bogate în colesterol contribuie, de asemenea, la riscul de aterogeneză al pacienților cu sindrom metabolic.

Intoleranța la glucoză

Acțiunea inadecvată a insulinei conduce la blocarea insuficientă a producției hepatice și renale de glucoză și la scăderea captării și a metabolizării glucozei în țesuturile sensibile la insulină (țesutul muscular și țesutul adipos). Relația dintre valorile anormale ale glicemiei à jeun (IFG

= *impaired fasting glucose*), toleranța alterată la glucoză (IGT = *impaired glucose tolerance*) și rezistența la insulină este susținută de numeroase studii efectuate la om, primate și rozătoare. Acțiunea inadecvată a insulinei este compensată prin modificarea secreției și/sau a clearance-ului acesteia, astfel încât valoarea normală a glicemiei să fie menținută. În final mecanismul compensator este depășit, de obicei din cauza secreției inadecvate de insulină, astfel încât de la IFG și/sau IGT se ajunge la diabet zaharat (DZ).

Hipertensiunea arterială

Relația dintre rezistența la insulină și hipertensiunea arterială este bine stabilită. Paradoxal, în condiții fiziologice normale insulina este un agent vasodilatator și influențează numai secundar reabsorbția renală a sodiului. În caz de rezistență la insulină efectul vasodilatator este abolit, însă efectul renal persistă. Reabsorbția sodiului este crescută la persoanele de rasă albă cu sindrom metabolic, însă nu și la cele de rasă neagră sau galbenă. Un alt efect este creșterea activității sistemului nervos simpatic, efect care persistă și în cazul rezistenței la insulină. În plus, rezistența la insulină se caracterizează prin disfuncția specifică a căilor în care este implicată semnalizarea mediată de fosfatidilinozitol 3-kinază. La nivel endotelial acest efect ar putea produce un dezechilibru între sinteza de oxid nitric și cea de endotelină 1, cu scăderea consecutivă a fluxului sangvin. Totuși, evaluarea efectelor insulinei prin măsurarea glicemiei à jeun sau prin folosirea HOMA (Homeostasis Model Assessment) arată că rezistența la insulină contribuie numai în mică măsură la creșterea prevalenței hipertensiunii arteriale în cazul pacienților cu sindrom metabolic.

Citokinele proinflamatorii

Creșterea citokinelor proinflamatorii, cum sunt interleukina (IL) 1, IL-6, IL-18, rezistina, factorul α de necroză tumorală (TNFα) și proteina C reactivă (PCR), reflectă producția excesivă a acestora la nivelul țesutului adipos abundent (Fig. 32-2). Macrofagele provenite din țesutul adipos reprezintă sursa principală de citokine proinflamatorii, atât local, cât și în circulația sistemică. Nu este încă stabilit gradul în care rezistența la insulină este cauzată de efectele paracrine versus endocrine ale acestor citokine.

Adiponectina

Adiponectina este o citokină cu efect antiinflamator produsă exclusiv de adipocite. Această substanță crește sensibilitatea la insulină și inhibă numeroase etape ale procesului inflamator. La nivel hepatic, adiponectina blochează expresia enzimelor implicate în gluconeogeneză și reduce viteza de sinteză a glucozei. La nivel muscular, amplifică transportul glucozei și oxidarea acizilor grași, parțial prin activarea AMP kinazei. În cazul pacienților cu sindrom metabolic, nivelul de adiponectină este scăzut. Nu se cunoaște contribuția relativă a deficitului de adiponectină versus excesul de citokine proinflamatorii.

TABLOU CLINIC

Simptome și semne

De obicei, sindromul metabolic este asimptomatic. La examinarea fizică se constată mărirea circumferinței taliei și valoarea crescută a presiunii sangvine. În prezența oricăruia dintre aceste semne, clinicianul ar trebui să încerce identificarea eventualelor anomalii biochimice care definesc sindromul metabolic. Rareori, pacienții prezintă lipoatrofie sau acanthosis nigricans. Deoarece aceste semne se asociază frecvent cu rezistență severă la insulină, este de așteptat și identificarea celorlalte componente ale sindromului metabolic.

Boli asociate

Afecțiunile cardiovasculare

În absența diabetului zaharat, riscul relativ de apariție a bolilor cardiovasculare la pacienții cu sindrom metabolic este crescut de 1,5-3 ori. După o monitorizare de 8 ani efectuată în cadrul Framingham Offspring Study (FOS) la bărbați și femei de vârstă medie, s-a constatat că riscul de apariție a bolilor cardiovasculare atribuibil în populația pacienților cu sindrom metabolic a fost 34% la bărbați și 16% la femei. În același studiu, atât sindromul metabolic, cât și diabetul zaharat au fost factori predictivi pentru accidentul vascular ischemic, riscul fiind mai mare la pacienții cu sindrom metabolic decât la cei numai cu diabet (19% vs. 7%), în special la femei (27% versus 5%). Pacienții cu sindrom metabolic au, de asemenea, risc crescut de boală vasculară periferică.

Diabetul zaharat tip 2

Riscul general de apariție a diabetului zaharat tip 2 la pacienții cu sindrom metabolic este crescut de 3-5 ori. În cadrul analizei FOS efectuate după urmărirea timp de 8 ani a unor bărbați și femei de vârstă medie, riscul de apariție a diabetului zaharat tip 2 la pacienții cu sindrom metabolic a fost 62% la bărbați și 47% la femei.

Alte boli asociate

În afara modificărilor specifice asociate cu sindromul metabolic, rezistența la insulină este însoțită și de alte anomalii metabolice. Acestea includ creșterea nivelului de apoB și C III, al acidului uric, al factorilor protrombotici (fibrinogen, inhibitor tip 1 al activatorului plasminogenului), al vâscozității serice, al dimetilargininei asimetrice, al homocisteinei, al globulelor albe, al citokinelor proinflamatorii, al PCR, precum și microalbuminurie, steatoză hepatică nonalcoolică (NAFLD = *nonalcoholic fatty liver disease*) și/sau steatohepatită nonalcoolică (NASH = *nonalcoholic steatohepatitis*), sindromul ovarului polichistic (SOP) și sindrom de apnee obstructivă în somn (SAOS).

Steatoza hepatică nonalcoolică

Steatoza hepatică este relativ frecventă. Însă la cei cu NASH acumularea de trigliceride coexistă cu inflamația. În Statele Unite și alte țări vestice NASH afectează 2-3%

din populație. Pe măsură ce prevalența supraponderalității/obezității și a sindromului metabolic crește, NASH devine una dintre cele mai frecvente cauze de boală hepatică terminală și de carcinom hepatocelular.

Hiperuricemia

Hiperuricemia reflectă deficitul funcțional al insulinei la nivelul reabsorbției tubulare renale a acidului uric, în timp ce creșterea dimetilargininei asimetrice (un inhibitor endogen al sintetazei oxidului nitric) este asociată cu disfuncția endotelială. În stările de rezistență la insulină, modificările fiziopatologice endoteliale conduc la apariția microalbuminuriei.

Sindromul ovarului polichistic

SOP este puternic asociat cu sindromul metabolic, având prevalență 40-50% în această populație. Comparativ cu femeile fără SOP, cele cu SOP au risc de 2-4 ori mai mare de a dezvolta sindrom metabolic.

Sindromul de apnee obstructivă în somn

SAOS se asociază frecvent cu obezitatea, hipertensiunea arterială, creșterea citokinelor circulante, IGT și rezistența la insulină. Aceasta fiind situația, nu este surprinzător faptul că mulți din pacienții cu SAOS prezintă sindrom metabolic. Mai mult, când biomarkerii de rezistență la insulină sunt comparați între pacienți cu SAOS și o grupă de control formată din persoane cu greutate similară, rezistența la insulină este mai severă la cei cu SAOS. Tratamentul prin aplicare continuă de presiune pozitivă în căile respiratorii (CPAP) crește sensibilitatea la insulină.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul sindromului metabolic se stabilește pe baza criteriilor prezentate în Tabelul 32-1, în acest scop utilizându-se examinarea fizică și analize de laborator. Deoarece criteriile NCEP:ATPIII și IDF sunt similare, oricare dintre acestea pot fi folosite. Anamneza ar trebui să includă întrebări despre simptomele de SAOS la toți pacienții și despre SOP la femeile în premenopauză. Antecedentele heredocolaterale ajută la stabilirea riscului de BCV și DZ. Măsurarea presiunii sangvine și a circumferinței taliei oferă informații necesare pentru stabilirea diagnosticului.

Analize de laborator

Pentru a stabili diagnosticul de sindrom metabolic este necesară dozarea lipidelor și a glicemiei à jeun. Măsurarea altor biomarkeri asociați cu rezistența la insulină ar trebui realizată individualizat. Aceste teste pot include dozarea apo B, a PCR (cu sensibilitate înaltă), a fibrinogenului, a acidului uric, a microalbuminuriei, precum și teste funcționale hepatice. La pacienții cu simptome de SAOS este indicată efectuarea unui studiu de somn. Dacă tabloul clinic și anovulația sugerează SOP, se recomandă dozarea testosteronului, a hormonului luteinizant și a hormonului stimulator al foliculilor.

℞ Tratament: SINDROMUL METABOLIC

STILUL DE VIAȚĂ Principalul factor etiologic al sindromului metabolic este obezitatea. Ca urmare, obiectivul primar este reprezentat de scăderea ponderală. Odată cu reducerea în greutate, sensibilitatea la insulină se ameliorează, fiind însoțită de modificări favorabile ale multora dintre componentele sindromului metabolic. În general, recomandările pentru scăderea ponderală au la bază asocierea dintre restricția calorică, mărirea nivelului de activitate fizică și implementarea unor modificări comportamentale. Cea mai importantă componentă este restricția calorică, iar creșterea activității fizice ajută la menținerea greutății atinse. Există unele date care sugerează că asocierea activității fizice la restricția calorică determină reducerea preferențială a depozitelor adipoase viscerale. Necesitatea modificărilor comportamentale pe termen lung este reflectată în tendința de revenire la greutatea inițială după atingerea obiectivului.

Dieta Înainte de a recomanda o dietă pentru scăderea ponderală, este important de reținut că obezitatea nu apare brusc, ci în timp îndelungat; ca urmare, procesul invers (de reducere a greutății) nu trebuie să se desfășoare rapid. Pentru a scădea în greutate un kilogram de grăsime, pacientul trebuie să consume aproximativ 7000 de kilocalorii, astfel încât adoptarea unei diete care produce un deficit caloric zilnic de circa 500 kcal va determina o scădere ponderală de 1,5-2 kg/lună. Dietele cu conținut redus de carbohidrați produc inițial scădere ponderală rapidă, însă după un an această scădere este la fel ca cea obținută cu alte regimuri. Ca urmare, respectarea dietei este mai importantă decât tipul dietei alese. Mai mult, trebuie acordată atenție dietelor cu conținut crescut de grăsimi saturate, în special la pacienții cu risc crescut de BCV. Se recomandă consumul unor alimente de calitate (fructe, legume, cereale integrale, carne slabă de pui, pește), astfel încât beneficiul pentru starea de sănătate să fie maxim.

Activitatea fizică Înainte de a recomanda activitate fizică unui pacient cu sindrom metabolic, este important să se stabilească dacă aceasta comportă diverse riscuri. Unii pacienți cu risc înalt trebuie evaluați din punct de vedere cardiovascular înainte de inițierea programului de exerciții. La persoanele inactive ar trebui încurajată creșterea progresivă a nivelului de activitate fizică, astfel fiind favorizată continuitatea și evitate accidentările. Deși intensificarea activității fizice poate conduce la scădere ponderală modestă, pentru atingerea acestui scop este necesar un program de 60-90 de minute pe zi. Chiar dacă este puțin probabil ca o persoană adultă supraponderală sau cu obezitate să atingă un astfel de nivel al activității, pot fi obținute beneficii semnificative și numai cu un program de cel puțin 30 de minute activitate cu intensitate moderată. Consumul caloric pentru diferite activități desfășurate timp de 30 de minute poate fi găsit la http://www.americanheart.org/presenter.runforwardjhtml?identifier=3040364. De reținut că diverse

activități obișnuite (lucrul în grădină, mersul pe jos, curățarea casei) se asociază cu un consum caloric moderat. Ca urmare, nu trebuie să se considere că activitatea fizică este reprezentată numai de exerciții specifice, cum ar fi alergare, înot sau tenis.

Obezitatea La unii pacienți cu sindrom metabolic opțiunile terapeutice trebuie extinse dincolo de intervențiile asupra stilului de viață. Există două clase principale de medicamente folosite pentru scăderea ponderală: inhibitoare ale apetitului (anorexigene) și inhibitoare ale absorbției. Anorexigenele aprobate de Food and Drug Administration includ fentermină (numai pentru utilizare pe termen scurt, maxim 3 luni) și sibutramină. Orlistatul inhibă absorbția lipidelor cu aproximativ 30% și are eficacitate moderată comparativ cu placebo (scădere ponderală de circa 5%). S-a dovedit că acest medicament reduce incidența diabetului zaharat tip 2, efect evident în special la pacienții cu IGT la începerea tratamentului.

La cei cu sindrom metabolic și indice de masă corporală (BMI) >40 kg/m^2, sau >35 kg/m^2 și boli asociate, o altă opțiune este tratamentul chirurgical bariatric. Bypass-ul gastric conduce la scăderea marcată a greutății corporale și ameliorează puternic sindromul metabolic. Până în prezent însă nu s-a dovedit că acest tratament duce la creșterea supraviețuirii.

LDL COLESTEROLUL (Vezi și Cap. 31) Obiectivul urmărit de NCEP:ATPIII în cursul stabilirii criteriilor pentru sindromul metabolic a fost găsirea altor factori de risc cardiovascular în afara LDL colesterolului. Conform ipotezei de lucru, nivelul țintă al LDL colesterolului fusese deja atins, însă tot mai multe dovezi arătau că riscul de evenimente cardiovasculare scade liniar cu reducerea LDL. La pacienții cu sindrom metabolic și diabet, LDL colesterolul ar trebui redus < 100 mg/dl, poate chiar mai mult în cazul celor cu antecedente de evenimente cardiovasculare. La cei cu sindrom metabolic fără diabet zaharat, scorul Framingham poate indica un risc de evenimente cardiovasculare la 10 ani > 20%; în această situație LDL colesterolul ar trebui de asemenea redus < 100 mg/dl. Dacă riscul la 10 ani este < 20%, valoarea țintă recomandată este < 130 mg/dl.

Este indicată implementarea agresivă a dietelor cu conținut redus de acizi grași saturați (< 7%), acizi grași trans (cât mai puțini posibil) și colesterol (< 200 mg/zi). Dacă LDL colesterolul rămâne peste valoarea țintă se recomandă tratament farmacologic. Prima linie terapeutică este reprezentată în general de statine (inhibitori de HMG-CoA reductază), care reduc LDL colesterolul cu 20-60%. De reținut că la fiecare dublare a dozei de statine, LDL colesterolul scade în plus cu numai 6%. Efectele secundare sunt rare și includ creșterea transaminazelor hepatice și/sau miopatie. Ezetimibul, un inhibitor al absorbției colesterolului, este bine tolerat și ar trebui să reprezinte a doua alegere. De obicei ezetimibul reduce LDL colesterolul cu 15-20%. Colestiramina și colestipolul, agenți care sechestrează acizii biliari, au eficacitate mai mare decât ezetimibul, dar trebuie folosiți cu prudență la pacienții cu sindrom metabolic, deoarece determină adeseori creșterea trigliceridelor. În general, aceste medicamente ar trebui evitate când trigliceridele sunt > 200 mg/dl. Reacțiile adverse sunt predominant gastrointestinale (gust neplăcut, balonare, eructație, constipație, iritație anală). Acidul nicotinic are efect redus de scădere a LDL colesterolului (< 20%). Fibrații sunt recomandați la pacienții cu valori crescute ale LDL colesterolului și ale celorlalte lipide diferite de trigliceride. În cadrul acestui grup, fenofibratul pare a fi mai eficace decât gemfibrozilul.

TRIGLICERIDELE Activitatea NCEP:ATPIII a fost orientată asupra colesterolului non-HDL și mai puțin asupra trigliceridelor. Totuși, sunt recomandate valori țintă à jeun < 150 mg/dl. Variația trigliceridelor este în general dependentă de gradul scăderii ponderale. Pentru a micșora trigliceridele este necesară reducerea greutății corporale cu > 10%.

Medicamentele de elecție la pacienții cu trigliceride crescute sunt fibrații (gemfibrozil sau fenofibrat), care scad trigliceridele cu 35-50%. Administrarea concomitentă de medicamente metabolizate de citocromul P450 3A4 (inclusiv unele statine) crește marcat riscul de miopatie. În aceste situații, fenofibratul este preferabil gemfibrozilului. În cadrul studiului VA-HIT (Veterans Affairs HDL Intervention Trial) gemfibrozilul a fost administrat la bărbați cu boală coronariană cunoscută și HDL colesterol < 40 mg/dl. S-a constatat că beneficiile obținute în ceea ce privește evenimentele coronariene și mortalitatea au fost prezente în special la cei cu hiperinsulinemie și/sau diabet zaharat, dintre care mulți au fost diagnosticați retrospectiv cu sindrom metabolic. De reținut că gradul reducerii trigliceridelor în cadrul acestui studiu nu a reprezentat un factor predictiv pentru beneficiul obținut. Deși nivelul LDL colesterolului a fost nemodificat, reducerea numărului de particule LDL s-a asociat cu efectul benefic. Au fost desfășurate mai multe studii clinice, dar nu s-a putut stabili cu certitudine dacă scăderea trigliceridelor produsă de fibrați reduce riscul cardiovascular.

Alte medicamente care scad trigliceridele sunt statinele, acidul nicotinic și dozele mari de acizi grași omega-3. Dacă în acest scop se folosesc statine, dozele trebuie să fie mari pentru cele cu potență relativ redusă (lovastatin, pravastatin, fluvastatin) și intermediare în cazul celor cu potență relativ înaltă (simvastatin, atorvastatin, rosuvastatin). Efectul acidului nicotinic asupra trigliceridelor à jeun este dependent de doză și mai mic decât al fibraților (reducere cu aproximativ 20-40%). La pacienții cu sindrom metabolic și diabet zaharat, acidul nicotinic determină creșterea glicemiei. Preparatele cu acizi grași omega-3 care includ doze mari de acid docosahexaenoic și eicosapentaenoic (aproximativ 3-4,5 g/zi) reduc trigliceridele à jeun cu circa 40%. Acestea nu interacționează cu statinele sau fibrații, iar efectul secundar principal este eructația cu gust de pește (care poate fi blocată parțial prin administrarea suplimentelor sub formă congelată). Nu au fost raportate studii clinice în care acidul nicotinic sau acizii grași omega-3 în doze mari să fie evaluați la pacienți cu sindrom metabolic.



HDL COLESTEROLUL În afara scăderii ponderale, există relativ puţine medicamente care cresc HDL colesterolul. Statinele, fibraţii şi agenţii care leagă acizi biliari au efect minim (creştere 5-10%), iar ezetimibul şi acizii graşi omega-3 nu au niciun efect. Singurul medicament disponibil la momentul actual pentru creşterea HDL colesterolului este acidul nicotinic. Răspunsul depinde de doză şi creşterea poate atinge aproximativ 30% faţă de nivelul iniţial. Nu se cunoaşte cu certitudine dacă mărirea HDL colesterolului influenţează benefic evenimentele cardiovasculare independent de scăderea LDL colesterolului, în special la pacienţii cu sindrom metabolic.

PRESIUNEA SANGVINĂ (vezi şi Cap. 37) Relaţia directă dintre valoarea presiunii sangvine şi mortalitate (prin toate cauzele) este bine stabilită, inclusiv la persoanele cu hipertensiune arterială (> 140/90) versus prehipertensiune (> 120/80 mmHg, dar < 140/90 mmHg) versus presiune sangvină normală (< 120/80 mmHg). În cazul pacienţilor cu sindrom metabolic fără diabet zaharat, cea mai bună alegere pentru tratamentul antihipertensiv de primă linie este reprezentată de inhibitorii ECA sau blocantele receptorilor pentru angiotensină II, deoarece aceste două clase de medicamente par să reducă incidenţa diabetului zaharat tip 2. La toţi pacienţii cu hipertensiune arterială ar trebui recomandată o dietă bogată în fructe, legume şi produse lactate degresate. Monitorizarea la domiciliu ajută la menţinerea controlului adecvat al presiunii sangvine.

HIPERGLICEMIA À JEUN La pacienţii cu sindrom metabolic şi diabet zaharat tip 2, controlul agresiv al glicemiei conduce la modificarea în sens favorabil a trigliceridelor şi/sau HDL colesterolului. La cei cu IFG, dar fără diabet zaharat, s-a dovedit că modificarea stilului de viaţă prin reducerea greutăţii corporale, restricţia aportului de grăsimi şi creşterea nivelului de activitate fizică determină scăderea incidenţei diabetului zaharat tip 2. De asemenea, metforminul este eficace pentru reducerea incidenţei diabetului, însă efectul este mai mic decât în cazul modificării stilului de viaţă.

REZISTENŢA LA INSULINĂ Mai multe tipuri de medicamente [biguanide, tiazolidindione (TZD)] cresc sensibilitatea la insulină. Dacă mecanismul fiziopatologic primar al sindromului metabolic este rezistenţa la insulină, atunci prevalenţa acestuia ar trebui să scadă în urma administrării agenţilor din aceste clase. Atât metforminul, cât şi TZD intensifică efectele hepatice ale insulinei şi blochează producţia endogenă de glucoză. TZD, însă nu metforminul, ameliorează şi captarea de glucoză mediată de insulină la nivelul ţesutului muscular şi al ţesutului adipos. Beneficiile ambelor medicamente au fost demonstrate la pacienţi cu NAFLD şi SOP, fiind pusă în evidenţă reducerea markerilor inflamaţiei şi a LDL mici şi dense. În general, TZD par să aibă efecte benefice mai mari decât metforminul.

BIBLIOGRAFIE

ALBERTI K. G. et al.: The IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome – a new worldwide definition. *Lancet* 366:1059, 2005.

ECKEL R. H. et al.: The metabolic syndrome. *Lancet* 365:1415, 2005.

EXPERT PANEL ON DETECTION EVALUATION, AND TREATMENT OF HIGH BLOOD CHOLESTEROL IN ADULTS: Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 285:2486, 2001.

FORD E. S.: Prevalence of the metabolic syndrome defined by the International Diabetes Federation among adults in the U.S. Diabetes Care 28:2745, 2005.

GRUNDY S. M. et al.: Diagnosis and management of the metabolic syndrome. An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific statement. *Circulation* 112:2735, 2005.

GRUNDY S. M. et al.: Metabolic syndrome: Connecting and reconciling cardiovascular and diabetes worlds. *J Am Coll Cardiol* 47(6):1093, 2006.

KAHN R. et al.: The metabolic syndrome: Time for a critical appraisal. Joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 28:2289, 2005.

CAPITOLUL 33

BOALA CARDIACĂ ISCHEMICĂ

Elliott M. Antman ■ Andrew P. Selwyn ■ Eugene Braunwald ■ Joseph Loscalzo

Boala cardiacă ischemică (BCI) se caracterizează prin aport inadecvat de sânge și oxigen la nivelul unei regiuni miocardice; apare de obicei când există un dezechilibru între cererea și aportul miocardic de oxigen. Cea mai frecventă cauză a ischemiei miocardice este ateroscleroza arterelor coronare epicardice, suficient de severă pentru a determina reducerea regională a fluxului sangvin și perfuzarea inadecvată a miocardului irigat de artera afectată.

EPIDEMIOLOGIE



În țările dezvoltate, BCI se asociază cu mortalitate, morbiditate și costuri economice mai mari decât în cazul oricărei alte boli. Este cea mai frecventă boală cronică severă potențial fatală din Statele Unite, unde 13 milioane persoane au BCI, > 6 milioane au angină pectorală și > 7 milioane au suferit un infarct miocardic (IM). La apariția BCI contribuie dieta bogată în grăsimi și calorii, fumatul și stilul de viață sedentar (Cap. 30). În Statele Unite și Europa de Vest, prevalența BCI crește în special la persoanele cu venituri mici și mai puțin la cele cu venituri mari (care adoptă un stil de viață mai sănătos); datorită măsurilor de profilaxie primară, la toate grupurile socioeconomice boala apare mai târziu în cursul vieții.

Prevalența obezității, a rezistenței la insulină și a diabetului zaharat de tip 2 este în creștere, aceștia fiind factori de risc importanți pentru BCI. Odată cu urbanizarea țărilor în curs de dezvoltare, s-a produs creșterea rapidă a prevalenței factorilor de risc pentru BCI în aceste regiuni, astfel încât majoritatea cazurilor de BCI se înregistrează acum în țările unde populația realizează venituri mici sau medii. Subgrupul populațional care pare să fie afectat cel mai mult este reprezentat de bărbații din țările Asiei de Sud, în special din India. Dată fiind creșterea estimată a BCI, probabil că în anul 2020 BCI va deveni cea mai frecventă cauză de deces pe plan mondial.

FIZIOPATOLOGIE

Conceptul central pentru înțelegerea fiziopatologiei ischemiei miocardice este echilibrul dintre aportul și necesarul miocardic de oxigen și factorii nutritivi. În condiții normale, la orice nivel al cererii de oxigen, miocardul primește o cantitate adecvată de sânge oxigenat pentru a preveni hipoperfuzia miocitelor și apariția ulterioară a ischemiei și a infarctului. Factorii determinanți principali ai cererii miocardice de oxigen (MVO_2) sunt frecvența cardiacă, contractilitatea miocardică și tensiunea din peretele miocardic. Aportul adecvat de oxigen la nivel miocardic presupune capacitate sangvină adecvată de transport al oxigenului (determinată de cantitatea de oxigen inspirată, funcția pulmonară, concentrația și funcționalitatea hemoglobinei) și un nivel adecvat al fluxului sangvin coronarian. Circulația

coronariană se realizează fazic, predominant în diastolă. Aproximativ 75% din rezistența coronariană totală la flux este dată de trei tipuri de artere: (1) arterele epicardice mari (R_1 = rezistența 1), (2) vasele prearteriolare (R_2) și (3) arteriolele și capilarele intramiocardice (R_3). În absența leziunilor aterosclerotice obstructive semnificative, R_1 nu este afectată, iar rezistența coronariană este dependentă numai de R_2 și R_3.

Circulația coronariană normală este dominată și controlată de necesarul de oxigen al cordului. Controlul are la bază capacitatea patului vascular coronarian de a-și modifica rezistența (deci de a influența fluxul sangvin) considerabil, în timp ce miocardul extrage o proporție înaltă și relativ fixă din oxigenul disponibil. În mod normal, vasele intramiocardice de rezistență au capacitate dilatativă foarte mare (cu scăderea consecutivă a R_2 și R_3). De exemplu, creșterea necesarului de oxigen al cordului în timpul activității fizice și al stresului emoțional afectează rezistența vasculară coronariană, reglând astfel aportul miocardic de oxigen și substanțe nutritive (*reglare metabolică*). Vasele coronare de rezistență se adaptează și la modificări fiziologice ale presiunii sangvine, pentru a menține fluxul sangvin coronarian la valori adecvate necesităților miocardice (*autoreglare*).

Prin reducerea lumenului arterelor coronare, ateroscleroza limitează creșterea fluxului sangvin în situațiile când necesarul miocardic de oxigen este ridicat (de exemplu, efort, stări emoționale). În caz de obstrucție severă a lumenului, perfuzia miocardică în repaus este scăzută. Fluxul sangvin coronarian poate fi diminuat și prin spasm vascular (vezi „Angina variantă Prinzmetal", Cap. 34), trombi arteriali, iar rareori emboli coronarieni sau stenoză a orificiului coronarian secundară aortitei. La copii ischemia și infarctul miocardic pot fi cauzate de anomalii congenitale, cum ar fi originea arterei coronare stângi descendente anterioare la nivelul arterei pulmonare, însă această cauză este foarte rară la adulți.

De asemenea, ischemia miocardică poate apărea când necesarul de oxigen este mult crescut și fluxul sangvin coronarian este limitat, cum se întâmplă în hipertrofia ventriculară stângă (VS) severă, secundară stenozei aortice. Pacienții afectați pot prezenta angină pectorală (determinată predominant de ischemia subendocardică, Cap 20) identică cu cea cauzată de ateroscleroza coronariană severă. Reducerea capacității sangvine de transport al oxigenului, prezentă în caz de anemie foarte severă sau nivel ridicat al carboxihemoglobinei, este rareori factorul cauzal unic al ischemiei miocardice, dar scade pragul ischemic la pacienții cu obstrucție coronariană moderată.

Adeseori pacienții prezintă concomitent două sau mai multe cauze de ischemie, cum ar fi creșterea necesarului de oxigen din cauza hipertrofiei VS secundară hipertensiunii arteriale și reducerea aportului de oxigen din cauza aterosclerozei coronariene și a anemiei. Ischemia poate fi produsă și de constricția anormală sau dilatația inadecvată a vaselor coronare de rezistență. Durerea produsă printr-un astfel de mecanism este numită *angină microvasculară*.

ATEROSCLEROZA CORONARIANĂ

Arterele coronare epicardice sunt ținta principală a bolii aterosclerotice. Factorii de risc majori pentru ateroscleroză [creșterea nivelului plasmatic al lipoproteinelor cu densitate mică (LDL), scăderea lipoproteinelor cu densitate mare (HDL), fumatul, hipertensiunea arterială și diabetul zaharat] (Cap. 30) dereglează funcțiile normale ale endoteliului vascular. Aceste funcții includ controlul local al tonusului vascular, menținerea unei suprafețe antitrombotice și blocarea adeziunii și a diapedezei celulelor inflamatorii. Pierderea acestor mecanisme de apărare conduce la constricție inadecvată, formare de trombi în lumenul vascular și interacțiuni anormale cu leucocitele (în special monocite) și plachetele din circulație. Interacțiunea cu monocitele determină în final acumulare de grăsime, celule musculare netede, fibroblaști și matrice intercelulară în spațiul subintimal (deci formarea plăcilor aterosclerotice), care se realizează cu viteze neregulate în diferitele segmente ale arborelui coronarian epicardic și determină în final reducerea segmentară a diametrului luminal.

Plăcile aterosclerotice se formează cu predilecție în zonele cu flux coronarian turbulent, cum sunt punctele de ramificare ale arterelor epicardice. Când stenoza reduce diametrul unei artere epicardice cu 50%, apare limitarea capacității de creștere a fluxului pentru a acoperi necesarul miocardic crescut. Când diametrul este redus cu aproximativ 80%, fluxul sangvin scade inclusiv în repaus, iar agravarea ușoară a stenozei dincolo de acest prag determină reducerea marcată a fluxului sangvin coronarian și produce ischemie miocardică.

Îngustarea aterosclerotică segmentară a arterelor coronare epicardice este cauzată cel mai frecvent de formarea unei plăci de aterom, care este la risc de rupere sau eroziune a capsulei ce o separă de torentul circulator. Contactul dintre elementele plăcii și sânge conduce la inițierea a două procese: (1) activarea și agregarea plachetară și (2) activarea cascadei coagulării, cu depunere locală de fibrină. Trombul format din agregate plachetare și fibrină captează globule roșii și poate reduce fluxul sangvin coronarian, determinând apariția manifestărilor clinice de ischemie miocardică.

Volumul miocardului ischemic și severitatea manifestărilor clinice sunt dependente de localizarea obstrucției. Obstrucțiile vasculare critice ale unor vase importante, cum sunt trunchiul coronarei stângi sau segmentul proximal al arterei descendente anterioare, sunt deosebit de periculoase. Stenoza coronariană severă și ischemia miocardică conduc adeseori la dezvoltarea vaselor colaterale, în special când stenoza se instalează progresiv. Dacă aceste vase sunt bine dezvoltate, ele pot furniza suficient sânge pentru a menține viabilitatea miocardului în repaus, însă nu și când necesarul de oxigen este crescut.

În cazul agravării progresive a stenozei unui segment proximal de arteră coronară epicardică, vasele de rezistență din aval (când funcționează normal) se dilată pentru a reduce rezistența vasculară și a menține fluxul sangvin coronarian. La nivelul stenozei apare un gradient de presiune,

iar presiunea poststenotică scade marcat. Când dilatația vaselor de rezistență este maximă, fluxul sangvin miocardic devine dependent de presiunea din segmentul coronarian prestenotic. În aceste circumstanțe, ischemia (manifestată clinic prin angină sau electrocardiografic prin devierea segmentului ST) poate fi precipitată de creșterea necesarului de oxigen produsă de activitate fizică, stări emoționale și/sau tahicardie. Modificările calibrului segmentului coronarian poststenotic, secundare activității vasculare fiziologice, abolirii dilatației mediate de endoteliu (cum se întâmplă în diabetul zaharat), spasmului vascular patologic (angină Prinzmetal) sau formării unor trombi plachetari, poate de asemenea deregla echilibrul dintre aportul și necesarul de oxigen, precipitând astfel ischemia miocardică.

EFECTELE ISCHEMIEI

În timpul episoadelor de perfuzie inadecvată cauzate de ateroscleroza coronariană presiunea oxigenului în țesutul miocardic scade, cu apariția unor disfuncții mecanice, biochimice și electrice ale miocardului. Ateroscleroza coronariană este un proces focal care produce ischemie neuniformă. Dereglarea regională a contractilității ventriculare se manifestă prin achinezie segmentară sau, în cazurile severe, prin dischinezie (anevrism ventricular), care reduce semnificativ eficacitatea pompei cardiace.

Instalarea bruscă a ischemiei miocardice severe, cum se întâmplă în ocluzia coronariană completă sau subtotală, se asociază cu abolirea aproape instantanee a capacității de contracție și relaxare a miocardului. Irigația relativ redusă a endocardului produce ischemie mai accentuată în această zonă a peretelui ventricular (comparativ cu regiunea subepicardică). Când ischemia afectează un volum crescut de miocard ventricular, apare insuficiență VS tranzitorie, iar dacă aparatul mitral este inclus, se poate produce insuficiență mitrală. Ischemia tranzitorie se asociază cu angină pectorală; cea prelungită poate conduce la necroză și fibroză miocardică, cu sau fără tablou clinic de infarct miocardic acut (Cap. 35).

La baza acestor disfuncții mecanice prezente în cursul ischemiei stă o gamă largă de anomalii metabolice, funcționale și structurale ale miocitelor cardiace. Miocardul normal catabolizează acizi grași și glucoză până la dioxid de carbon și apă. În cazul unui aport foarte redus de oxigen, acizii grași nu pot fi oxidați, iar glucoza este metabolizată numai până la generarea de acid lactic; ca urmare, p*H*-ul intracelular și depozitele miocardice de fosfați macroergici (de exemplu, ATP și creatină fosfat) scad. Disfuncția membranei celulare conduce la eflux de potasiu și influx de sodiu, precum și la creșterea nivelului citosolic de calciu. Severitatea și durata dezechilibrului dintre aportul și necesarul miocardic de oxigen determină dacă leziunile sunt reversibile (≤ 20 minute de ocluzie coronariană totală, în absența circulației colaterale) sau permanente, cu apariția necrozei miocardice (> 20 minute).

Ischemia determină și modificări electrocardiografice (ECG) caracteristice, cum sunt anomaliile repolarizării, manifestate prin inversia undelor T și, în cazurile mai severe, prin devierea segmentelor ST (Cap. 11). Inversia tranzitorie a undei T reflectă, de obicei, ischemia miocardică nontransmurală; subdenivelarea tranzitorie a segmentului ST indică adeseori ischemie subendocardică; iar supradenivelarea segmentului ST se consideră a fi consecința ischemiei transmurale severe. O altă consecință importantă a ischemiei miocardice este instabilitatea electrică, ce poate cauza extrasistole ventriculare izolate sau chiar tahicardie ventriculară sau fibrilație ventriculară (Cap. 16). La majoritatea pacienților cu BCI și moarte subită, decesul se produce în urma unor tahiaritmii ventriculare induse de ischemie (Cap. 29).

BCI ASIMPTOMATICĂ VERSUS SIMPTOMATICĂ

Studii postmortem efectuate în țările vestice la victime ale accidentelor sau victime de război au arătat că ateroscleroza coronariană debutează adeseori înaintea vârstei de 20 de ani și este foarte frecventă la indivizi care în cursul vieții au fost asimptomatici. Testele de efort desfășurate la persoane asimptomatice pot evidenția ischemie miocardică silențioasă, adică modificări ECG induse de activitatea fizică și neînsoțite de angină pectorală; în aceste situații, studiile angiografice evidențiază de obicei plăci coronariene și obstrucții vasculare anterior nedecelate (Cap. 13). Examinarea postmortem a pacienților cu astfel de leziuni stenotice și fără istoric de manifestări clinice secundare ischemiei miocardice arată adeseori prezența unor cicatrice macroscopice cauzate de infarct miocardic în regiunile irigate de arterele afectate, cu sau fără dezvoltarea circulației colaterale. În conformitate cu studii populaționale, aproximativ 25% dintre pacienții care supraviețuiesc unui IM acut nu ajung la medic, iar acești pacienți au prognostic la fel de rezervat ca și cei care prezintă tabloul clinic clasic de infarct miocardic acut (Cap. 35). Prima manifestare a bolii poate fi chiar moartea subită, relativ frecvent întâlnită la pacienții cu BCI (Cap. 29).

De asemenea, pacienții cu BCI pot prezenta cardiomegalie și insuficiență cardiacă secundară leziunilor ischemice ale miocardului VD, care înainte de apariția insuficienței cardiace au fost asimptomatice; această afecțiune este numită *cardiomiopatie ischemică*. Spre deosebire de faza asimptomatică a BCI, faza simptomatică se caracterizează prin disconfort toracic produs de angină pectorală sau IMA (Cap. 35). După debutul fazei simptomatice, evoluția poate fi spre agravare progresivă, boală stabilă, revenire la faza asimptomatică sau moarte subită.

ANGINA PECTORALĂ STABILĂ

Acest sindrom clinic episodic este cauzat de ischemie miocardică tranzitorie. Bărbații reprezintă aproximativ 70% dintre pacienții cu angină pectorală, proporția fiind și mai mare în cazul celor sub 50 ani. Despre ischemia miocardică și numeroasele forme de disconfort toracic cu care aceasta ar putea fi confundată se discută în Cap. 4.

ANAMNEZĂ

Pacientul tipic cu angină pectorală este un bărbat cu vârsta peste 50 ani sau o femeie peste 60 ani, care acuză disconfort toracic, descris de obicei ca greutate, apăsare, constricție, sufocare sau înec și numai rareori ca simplă durere. Când este rugat să localizeze senzația, pacientul duce mâna la nivelul sternului, uneori cu pumnul strâns, pentru a indica disconfortul substernal cu caracter constrictiv (semnul Levine). De obicei, angina are intensitate crescendo-decrescendo, durează 2-3 minute și radiază la nivelul umerilor sau al membrelor superioare (în special pe suprafața ulnară a antebrațului și mâinii). De asemenea, poate radia la nivelul spatelui, interscapular, la baza gâtului, la nivelul mandibulei, dinților sau în epigastru. Durerea este rareori localizată subombilical sau superior de mandibulă. Un element important care trebuie avut în vedere în cursul evaluării pacientului cu disconfort toracic este că disconfortul miocardic de tip ischemic nu radiază la nivelul mușchiului trapez; acest tip de durere este sugestiv pentru pericardită.

Deși episoadele de angină sunt cauzate în mod tipic de efort fizic (de exemplu, activitate sportivă, mers grăbit sau activitate sexuală) sau emoții (de exemplu, stări de stres, anxietate, teamă, frustrare) și ameliorate de repaus, acestea pot să apară și când pacientul este în repaus (Cap. 34) sau culcat (angină de decubit). Pacientul poate fi trezit noaptea de disconfort toracic tipic și dispnee. Angina nocturnă poate fi consecința unui episod de tahicardie, a scăderii oxigenării pe măsură ce tiparul respirator se modifică în cursul somnului sau al creșterii volumului sangvin intratoracic datorită decubitului; aceasta din urmă determină mărirea dimensiunilor cordului (a volumului telediastolic), a tensiunii parietale și a necesarului miocardic de oxigen, modificări care pot conduce la ischemie și insuficiență VS tranzitorie.

Pragul de apariție a anginei pectorale variază în funcție de momentul zilei și de starea emoțională. Mulți pacienți raportează un prag fix dincolo de care angina apare, cum ar fi un anumit nivel al activității (de exemplu, urcarea în ritm normal a două etaje). La acești pacienți stenoza coronariană și aportul miocardic de oxigen sunt fixe, iar ischemia este precipitată de creșterea necesarului de oxigen; situația este desemnată prin termenul *angină de efort stabilă*. La alți pacienți pragul de apariție a anginei variază considerabil atât în cursul aceleiași zile, cât și de la o zi la alta. În aceste cazuri un rol important revine variațiilor aportului miocardic de oxigen, cauzate în general de variațiile tonusului vaselor coronare. Un astfel de pacient poate prezenta simptome de angină după un efort minim desfășurat în cursul dimineții (plimbare scurtă, bărbierit), în timp ce la amiază devine capabil de un efort mult mai mare, fără apariția manifestărilor clinice. Angina poate fi precipitată și de îndeplinirea unei sarcini noi, de intoxicație cu metale grele, expunere la frig sau o asociere a acestor factori.

Angina de efort se ameliorează în mod tipic după 1-5 minute de la reducerea ritmului sau de la oprirea activității și chiar mai rapid după repaus și administrare sublinguală de nitroglicerină (vezi mai jos). Într-adevăr, diagnosticul de angină ar trebui pus la îndoială dacă aceste măsuri nu conduc la ameliorarea stării clinice. Severitatea anginei poate fi evaluată în mod convenabil folosind clasificarea funcțională stabilită de Societatea Canadiană de Cardiologie (**Tabelul 33-1**). Impactul asupra capacității funcționale a pacientului poate fi descris folosind clasificarea funcțională stabilită de New York Heart Association (Tabelul 33-1).

Durerea toracică ascuțită și trecătoare sau durerea surdă prelungită, localizată în zona submamară, este rareori cauzată de ischemie miocardică. Totuși, în special la femei și la pacienții cu diabet zaharat, angina pectorală poate avea localizare atipică și nu se asociază întotdeauna cu factori declanșatori specifici. Mai mult, acest simptom se poate exacerba sau remite în decurs de mai multe zile, săptămâni sau luni. Apariția poate fi sezonieră, mai frecventă iarna în zonele cu climă temperată. „Echivalentele" anginoase sunt simptome de ischemie miocardică, altele decât angina pectorală. Acestea includ dispnee, greață, oboseală, stare de slăbiciune și sunt mai frecvent întâlnite la pacienții vârstnici și la cei cu diabet zaharat.

Desfășurarea unei anamneze sistematice în cazul unui pacient cu suspiciune de BCI este importantă, deoarece permite identificarea caracteristicilor unui sindrom anginos instabil (asociat cu risc crescut), cum sunt apariția anginei la eforturi mai mici decât în trecut, în repaus sau în timpul somnului. Deoarece ateroscleroza coronariană se asociază în general cu leziuni similare ale altor artere, pacientul cu angină ar trebui evaluat (anamneză și examinare fizică) pentru a descoperi manifestările eventuale de boală arterială periferică (claudicație intermitentă, Cap. 39), accident vascular cerebral sau atac ischemic tranzitoriu. De asemenea, este importantă identificarea antecedentelor familiale de BCI prematură (debut < 45 de ani la o rudă de gradul întâi și gen masculin, sau < 55 de ani la o rudă de gradul întâi și gen feminin), diabet zaharat, hiperlipemie, hipertensiune, fumat sau alți factori de risc pentru ateroscleroza coronariană (Cap. 30). Până la proba contrarie, obținerea unei anamneze tipice pentru angină pectorală permite stabilirea diagnosticului de BCI. La pacienții cu angină atipică (Cap. 4), coexistența vârstei avansate, a genului masculin, a postmenopauzei și a factorilor de risc pentru ateroscleroză crește probabilitatea de boală coronariană cu afectare hemodinamică semnificativă.

EXAMINAREA FIZICĂ

În timpul perioadei asimptomatice, examinarea fizică este adeseori normală la pacienții cu angină stabilă, însă poate evidenția semne de boală aterosclerotică la alte niveluri (cum ar fi anevrismul de aortă abdominală, suflurile pe arterele carotide și diminuarea pulsului arterial la nivelul membrelor inferioare) sau factori de risc pentru ateroscleroză (de exemplu, xantelasme și xantoame, Cap. 30). Examinarea fundului de ochi identifică modificări specifice produse de hipertensiunea arterială (creșterea reflexiei luminii și îngustare segmentară la nivelul decusațiilor arteriovenoase). Uneori sunt prezente semne de anemie, boală



TABELUL 33-1

CLASIFICAREA SEVERITĂȚII BOLILOR CARDIOVASCULARE

CLASĂ	CLASIFICAREA FUNCȚIONALĂ NEW YORK HEART ASSOCIATION	CLASIFICAREA FUNCȚIONALĂ A SOCIETĂȚII CANADIENE DE CARDIOLOGIE
I	Pacienții au boală cardiacă, însă *fără limitarea* capacității de efort. Activitatea fizică obișnuită nu produce oboseală accentuată, palpitații, dispnee sau durere anginoasă.	Activitatea fizică obișnuită (de exemplu, mers, urcat scări) *nu cauzează angină*. Angina apare în caz de efort intens, rapid, sau prelungit (efectuat la locul de muncă sau în timpul liber).
II	Pacienții au boală cardiacă care determină *limitarea ușoară* a activității fizice. În repaus se simt confortabil. Activitatea fizică obișnuită produce oboseală, palpitații, dispnee sau durere anginoasă.	*Limitare ușoară* a activității obișnuite. Angina apare după mers rapid, urcat rapid pe scări, mers la deal; mers sau urcat scări după masă, în frig, în condiții de stres emoțional, sau numai în primele ore ale dimineții; mers pe plan orizontal mai mult de 200 de metri în ritm normal și în condiții normale; urcat mai mult de un etaj în ritm normal și în condiții normale.
III	Pacienții au boală cardiacă care determină *limitarea marcată* a activității fizice. În repaus se simt confortabil. Activitatea fizică cu intensitate mai mică decât cea obișnuită produce oboseală, palpitații, dispnee sau durere anginoasă.	*Limitare marcată* a activității fizice obișnuite. Angina apare după mers pe suprafață orizontală 100-200 de metri sau urcat pe scări un etaj în ritm normal și în condiții normale.
IV	Pacienții au boală cardiacă care determină *incapacitate* de a desfășura fără disconfort orice tip de activitate fizică. Simptomele de insuficiență cardiacă sau de sindrom anginos pot fi prezente chiar și în repaus. Orice activitate fizică amplifică gradul de disconfort.	*Incapacitate* de a desfășura fără disconfort orice activitate fizică – sindromul anginos poate fi prezent în repaus.

Sursă: modificat după L. Goldman et al.: Circulation 64:1227, 1981.

tiroidiană sau pete de nicotină la nivelul degetelor (în cazul pacienților fumători). Palparea evidențiază mărirea cordului și anomaliile șocului apexian (prezente în caz de achinezie sau dischinezie ventriculară stângă).

Auscultația poate evidenția sufluri arteriale, zgomot cardiac trei și/sau patru, iar uneori un suflu sistolic apical de insuficiență mitrală (când ischemia acută sau un infarct produs în trecut determină disfuncție a mușchilor papilari). Aceste semne auscultatorii sunt cel mai bine decelate cu pacientul în decubit lateral stâng. Trebuie exclus diagnosticul de stenoză aortică, insuficiență aortică (Cap. 20), hipertensiune pulmonară (Cap. 40) și cardiomiopatie hipertrofică (Cap. 21), boli care pot produce angină în absența aterosclerozei coronariene. Examinarea în timpul crizei anginoase este utilă, ischemia putând cauza insuficiență VS tranzitorie cu apariția zgomotului cardiac trei și/sau patru, a dischineziei cardiace (modificări ale șocului apexian), a insuficienței mitrale și chiar a edemului pulmonar. Localizarea durerii la nivelul peretelui toracic, precizarea exactă a locului dureros prin arătare cu degetul sau provocarea durerii prin palparea toracelui sunt semne care scad marcat probabilitatea diagnosticului de ischemie miocardică.

INVESTIGAȚII PARACLINICE

Deși diagnosticul de BCI poate fi stabilit cu un grad ridicat de încredere numai pe baza examinării clinice, diverse investigații paraclinice pot fi utile. Sumarul de urină ajută la identificarea diabetului zaharat și a disfuncției renale (inclusiv microalbuminurie), boli care accelerează progresia aterosclerozei. În mod similar, analizele sangvine ar trebui să includă dozarea lipidelor (colesterol total, LDL, HDL și trigliceride), a glicemiei, creatininei, hematocritului, iar când există indicații în urma examinării clinice se recomandă evaluarea funcției tiroidiene. Radiografia toracică este importantă și poate evidenția consecințele BCI (mărirea siluetei cardiace, anevrismul ventricular) sau semnele de insuficiență cardiacă. Aceste semne pot susține diagnosticul de BCI și sunt importante pentru evaluarea severității leziunilor cardiace.

ELECTROCARDIOGRAMA

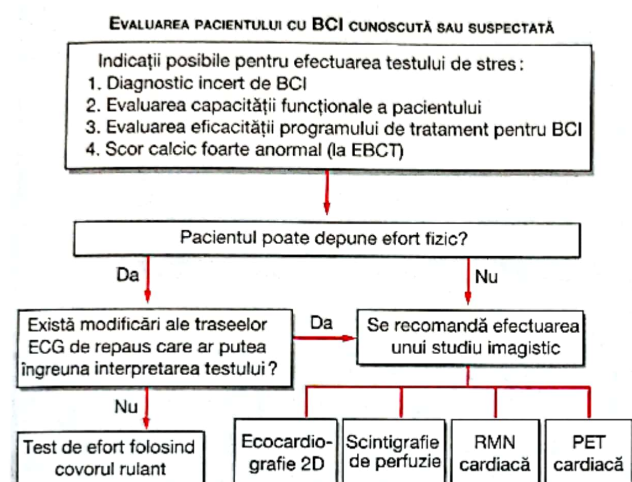
La pacienții cu angină pectorală tipică, electrocardiograma în repaus poate fi normală, însă uneori sunt prezente semne ale unui infarct miocardic vechi (Cap. 11). Deși

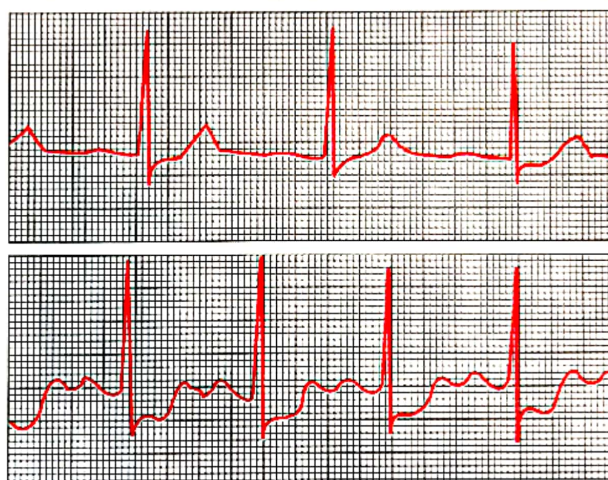
tulburările de repolarizare (modificări ale segmentului ST și ale undei T), hipertrofia ventriculară stângă și tulburările de conducere intraventriculară sunt sugestive pentru BCI, acestea sunt nespecifice, deoarece pot apărea și în caz de afecțiuni pericardice, miocardice sau valvulare, iar tulburările de repolarizare sunt uneori prezente tranzitoriu în caz de anxietate, modificare a posturii, administrarea unor medicamente sau afecțiuni esofagiene. Au specificitate mai mare variațiile dinamice ale segmentului ST și ale undei T, care însoțesc episoadele de angină pectorală și dispar după remiterea acestora.

TESTUL DE STRES

Monitorizarea electrocardiografică

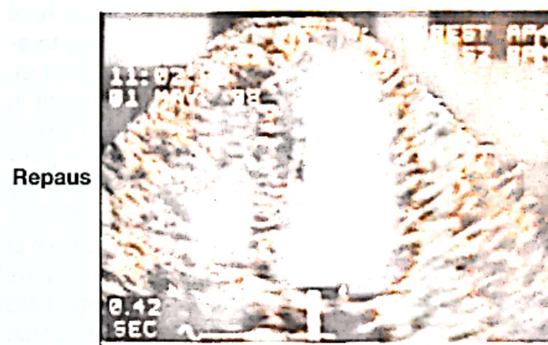
Cel mai larg folosit test pentru diagnosticarea BCI și estimarea prognosticului presupune efectuarea ECG-ului înainte, în timpul și după efortul fizic, efectuat de obicei pe un covor rulant (Fig. 33-1). Testul presupune creșterea progresivă standardizată a nivelului de solicitare (Tabelul 33-2) în timp ce simptomele, ECG-ul și presiunea sangvină la braț sunt monitorizate. Performanța este de obicei limitată de simptome și testul se întrerupe în momentul apariției



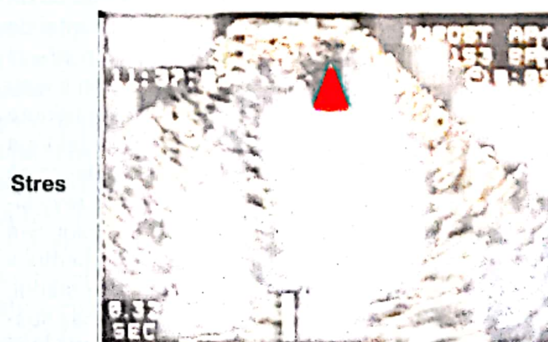


A

Repaus



Stres



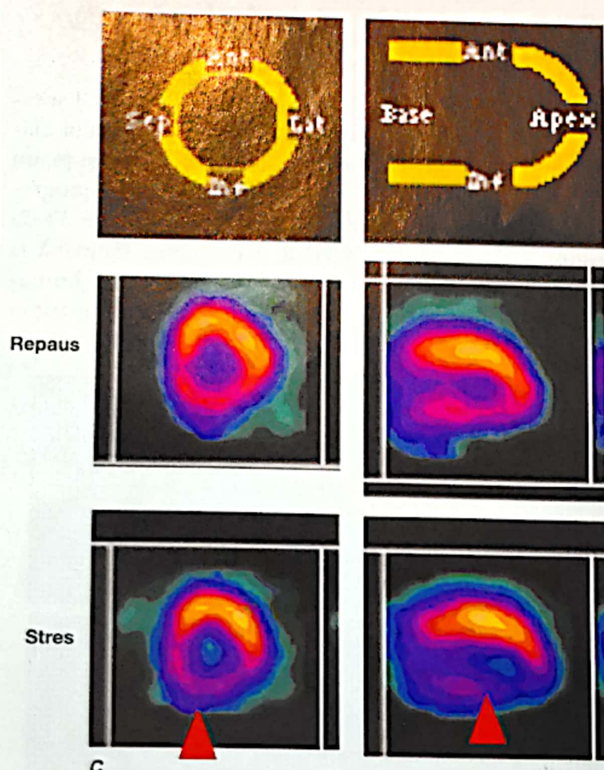
B

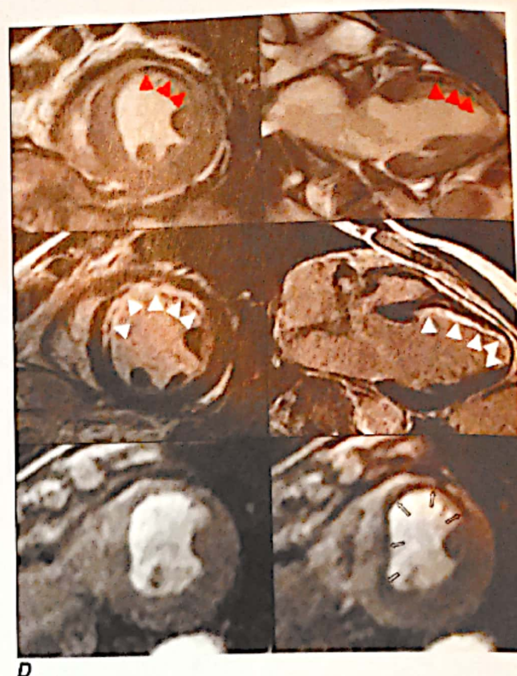
FIGURA 33-1

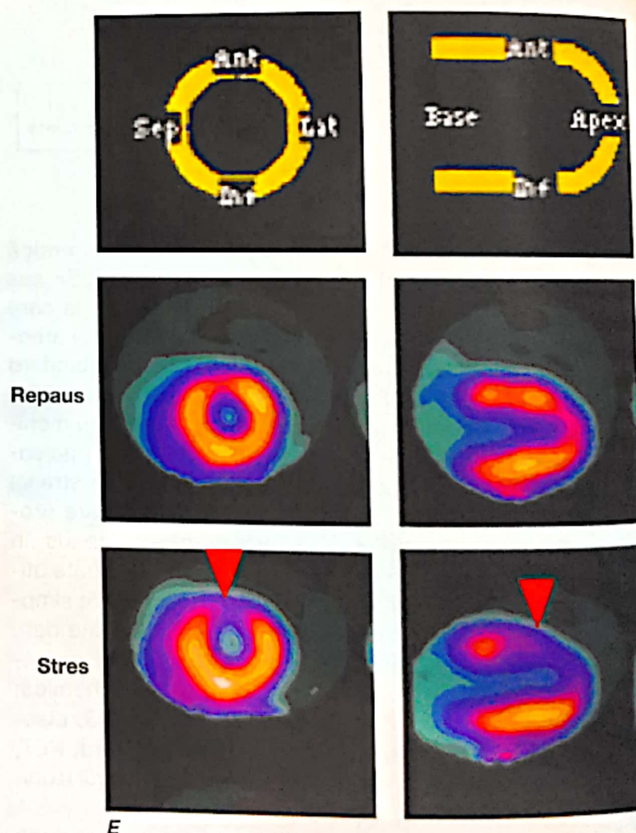
Evaluarea pacientului cu boală cardiacă ischemică cunoscută sau suspectată. Imaginea din partea de sus conține un algoritm pentru identificarea pacienților la care se recomandă efectuarea unui test de efort, precum și arborele decizional pentru a stabili dacă un test de efort standard desfășurat pe covorul rulant numai sub monitorizare ECG poate fi considerat adecvat. Efectuarea unui studiu cu monitorizare imagistică specializată este necesară dacă pacientul nu poate depune suficient efort (situație în care stresul este indus farmacologic) sau dacă există factori care produc modificări ale traseelor ECG înregistrate în repaus (în acest caz pentru solicitarea circulației coronare se poate utiliza covorul rulant, cu limitarea intensității în funcție de simptomatologie). În partea de jos a figurii sunt prezentate date reprezentative obținute prin monitorizare ECG sau proceduri imagistice specializate. BCI, boală cardiacă ischemică; EBCT, tomografie computerizată cu electroni; ECG, electrocardiogramă; RMN, rezonanță magnetică nucleară; PET, tomografie cu emisie de pozitroni; MIBI, metoxiizobutil izonitril; CMR, rezonanță magnetică a cordului.

A. Traseul înregistrat în derivația V4 în repaus (sus) și după 4½ minute de efort (jos). Se observă subdenivelarea orizontală a segmentului ST, cu amplitudinea 3 mm (0,3 mV), astfel încât testul este pozitiv pentru ischemie.

B. Un pacient în vârstă de 45 ani, care alerga în mod regulat, a început să resimtă o senzație clasică de presiune toracică retrosternală și a efectuat un test de efort sub monitorizare ecografică. În timpul efortului frecvența cardiacă a crescut de la 52 la 153 bpm. Camera ventriculară stângă s-a dilatat, iar regiunile septală și apicală au devenit achinetice până la dischinetice (săgeata roșie). Aceste constatări sunt foarte sugestive pentru prezența unei stenoze care limitează fluxul sangvin, localizată în segmentul proximal al arterei coronare







descendente anterioare stângi; angiografia coronariană a confirmat prezența unei astfel de leziuni.

C. Imagini SPECT de perfuzie miocardică cu Tc^{99m}, obținute în repaus și în timpul stresului, la un pacient cu durere toracică și dispnee de efort. Imaginile evidențiază un defect de perfuzie cu dimensiuni medii și severitate înaltă, prezent în timpul stresului la nivelul pereților ventriculari infero-lateral și bazal inferior, aproape complet reversibil, sugestiv pentru ischemie moderată în teritoriul arterei coronare drepte (săgețile roșii).

D. Pacient cu antecedente personale de infarct miocardic și disconfort toracic recurent. Imagistica CMR în dinamică pune în evidență o zonă anterioară extinsă de achinezie (marcată prin săgeți în imaginile din stânga sus și dreapta sus, numai cadrul sistolic). Această regiune achinetică s-a asociat cu un defect mai amplu evidențiat prin administrarea substanței de contrast (gadoliniu-DTPA), aspect sugestiv pentru un infarct miocardic transmural de mari dimensiuni (marcat prin săgeți în imaginile din centru, stânga și dreapta). Imaginile obținute la prima trecere a substanței de contrast, în repaus (stânga jos) și după inducerea farmacologică a stresului cu adenozină (dreapta jos), arată prezența unei tulburări de perfuzie reversibile, care se extinde până în partea inferioară a septului. S-a descoperit ulterior că pacientul avea ocluzie a segmentului proximal al arterei coronare descendente anterioare stângi, cu dezvoltare extensivă a vaselor colaterale. Acest caz ilustrează utilitatea diferitelor modalități imagistice în cadrul unei examinări CMR, în ceea ce privește caracterizarea miocardului ischemic și a zonelor de infarct. CMR, rezonanță magnetică a cordului; DTPA, acid dietilentriamin-pentaacetic.

E. Imagini ale perfuziei miocardice în timpul stresului și în repaus, obținute prin PET cu rubidiu-82 la un pacient cu durere toracică în timpul efortului. Se observă prezența unui defect de perfuzie amplu și sever, dar complet reversibil, care afectează porțiunile antero-medială, apicală, antero-laterală și antero-septală, precum și apexul VS; aspectul este sugestiv pentru ischemie extinsă severă a teritoriului irigat de artera coronară descendentă anterioară stângă (săgețile roșii). PET, tomografie cu emisie de pozitroni; VS, ventricul stâng.

TABELUL 33-2

RELAȚIA DINTRE NUMĂRUL DE METS ȘI STADIILE DIVERSELOR PROTOCOALE PENTRU TESTUL DE STRES

Clasa funcțională NYHA	Stare clinică	Consumul de O_2 mL/kg/min	METS	Protocoale pentru covorul rulant: Protocolul BRUCE modificat cu stadii de 3 minute		Protocolul BRUCE modificat cu stadii de 3 minute	
				MPH	%GR	MPH	%GR
	Sănătos (consum în funcție de vârstă, nivel de activitate)			6.0	22	6.0	22
				5.5	20	5.5	20
				5.0	18	5.0	18
Normal și I		56.0	16				
		52.5	15				
		49.0	14				
		45.5	13	4.2	16	4.2	16
		42.0	12				
		38.5	11	3.4	14	3.4	14
	Sănătos (sedentar)	35.0	10				
		31.5	9				
		28.0	8				
		24.5	7	2.5	12	2.5	12
II	Capacitate limitată de efort	21.0	6				
	Pacient simptomatic	17.5	5	1.7	10	1.7	10
III		14.0	4				
		10.5	3	1.7	5		
		7.0	2	1.7	0		
IV		3.5	1				

Sursă: modificat după G. F. Fletcher et al.: Circulation 104:1694, 2001.

disconfortului toracic, a dispneei severe, a amețelii, a oboselii accentuate, a subdenivelării segmentului ST > 0,2 mV (2 mm), a scăderii presiunii sangvine sistolice cu > 10 mmHg sau a apariției unei tahiaritmii ventriculare. Prin această metodă se caută identificarea oricărei limitări a capacității de efort, detectarea semnelor ECG tipice de ischemie miocardică și stabilirea relației acestora cu disconfortul toracic. Răspunsul ischemic al segmentului ST este definit în general ca subdenivelare orizontală sau descendentă a acestuia > 0,1 mV față de linia izoelectrică (adică relativ la segmentul PR) și cu durată > 0,08 secunde (Fig. 33-1). Modificările ascendente sau joncționale ale segmentului ST nu sunt considerate caracteristice pentru ischemie și prezența lor nu este echivalentă cu un rezultat pozitiv al testului. Deși anomaliile undei T, tulburările de conducere și aritmiile ventriculare care apar în timpul efortului trebuie avute în vedere, nici acestea nu reprezintă criterii de stabilire a diagnosticului. Rezultatele testelor de efort negative, însă în cursul cărora nu este atinsă frecvența cardiacă țintă (85% din frecvența maximală calculată în funcție de vârstă și gen), nu se iau în considerare.

La interpretarea testului de stres cu monitorizare ECG ar trebui luată în considerare probabilitatea prezenței bolii coronariene (CAD) la pacientul sau populația studiată (probabilitatea pretest). În general, o treime din rezultate sunt fals-pozitive sau fals-negative. Însă la bărbații >50 ani cu istoric de angină pectorală tipică și care prezintă disconfort toracic în timpul testului, metoda indică prezența CAD cu probabilitate 98%. Această probabilitate este mai mică dacă pacientul are istoric de angină atipică sau de absență a anginei și în timpul testului rămâne asimptomatic sau prezintă manifestări atipice de angină.

Incidența rezultatelor fals-pozitive este semnificativ mai mare la pacienții cu probabilitate scăzută de BCI, cum sunt bărbații asimptomatici < 40 de ani sau femeile în premenopauză fără factori de risc pentru ateroscleroză prematură. De asemenea, este mai mare la pacienții care iau medicamente pentru boli cardiace, cum ar fi digitală și antiaritmice, precum și la cei cu tulburări de conducere intraventriculară, anomalii ale segmentului ST și ale undei T prezente în repaus, hipertrofie ventriculară sau valori anormale ale potasiului seric. Obstrucția prezentă numai la nivelul arterei coronare circumflexe se poate asocia cu un rezultat fals-negativ la testul de stres, deoarece peretele lateral al cordului (care este irigat de acest vas) nu este bine reprezentat pe ECG de suprafață cu 12 derivații. Sensibilitatea generală a testului de efort cu monitorizare ECG este numai aproximativ 75%, astfel încât un rezultat negativ nu exclude prezența CAD, însă indică o probabilitate foarte redusă de prezență a bolii trivasculare sau a ocluziei trunchiului coronarei stângi.

Medicul trebuie să fie prezent pe toată durata testului de efort și este important să se măsoare durata totală a efortului, intervalul de timp până la debutul modificărilor ischemice ale segmentului ST și al disconfortului toracic,

nivelul efortului depus (exprimat în general prin stadiul de efort la care pacientul a ajuns) și travaliul cardiac efectuat (produsul dintre frecvența cardiacă și presiunea sangvină). Mărimea subdenivelării segmentului ST și intervalul până la revenirea acestuia la normal sunt, de asemenea, importante. Deoarece testul de efort nu este lipsit de riscuri (estimate la un deces și două complicații fără deces per 10 000 de teste), echipamentul de resuscitare trebuie să fie disponibil. Testele de efort modificate (cu limită stabilită în funcție de frecvența cardiacă și nu de apariția simptomelor) pot fi efectuate în siguranță după cel puțin 6 zile de la un infarct miocardic necomplicat (Tabelul 33-2). Contraindicațiile testului de efort includ angină de repaus în ultimele 48 ore, ritm cardiac instabil, stenoză aortică severă, miocardită acută, insuficiență cardiacă decompensată, hipertensiune pulmonară severă și prezența endocarditei infecțioase active.

Răspunsul normal la efortul din ce în ce mai mare se caracterizează prin creșterea progresivă a frecvenței cardiace și a presiunii sangvine. Absența creșterii presiunii sangvine sau chiar scăderea acesteia, asociată cu semne de ischemie reprezintă un factor important de prognostic negativ, deoarece reflectă disfuncție globală a VS indusă de ischemie. Apariția anginei și/sau a subdenivelării ample a segmentului ST (> 0,2 mV) când travaliul cardiac este încă mic (de exemplu, înainte de finalizarea stadiului II al protocolului Bruce) și/sau subdenivelarea segmentului ST persistentă > 5 minute după încetarea efortului sunt factori care cresc specificitatea testului și sugerează prezența BCI severe și a riscului înalt de complicații ulterioare.

Evaluarea imagistică a cordului

(Vezi și Cap. 12) Când ECG-ul de repaus este anormal (de exemplu, sindrom de preexcitație, subdenivelare ST > 1 mm în repaus, bloc de ramură stângă, ritm controlat de un stimulator ventricular), informațiile obținute în urma testului de efort pot fi completate prin evaluare imagistică cu radionuclizi [se administrează intravenos taliu 201 sau technețiu 99m (^{99m}Tc)] a perfuziei miocardice în timpul stresului indus farmacologic sau prin efort fizic. Date recente sugerează că o altă tehnică utilă pentru evaluarea perfuziei (în timpul stresului fizic sau farmacologic) este tomografia cu emisie de pozitroni (PET), care folosește amoniac N-13 sau rubidiu-82. Imaginile obținute imediat după oprirea efortului (pentru detectarea ischemiei regionale) sunt comparate cu cele obținute în repaus (pentru a confirma existența ischemiei reversibile și a identifica zonele de infarct, la nivelul cărora absența captării trasorului radioactiv persistă).

O proporție importantă dintre pacienții care necesită efectuarea unui test de stres neinvaziv pentru identificarea ischemiei miocardice și a riscului crescut de evenimente coronariene nu poate depune efort fizic din cauza unei afecțiuni vasculare periferice, a unei boli osteomusculare, a dispneei de efort sau a decondiționării fizice. În aceste situații efortul fizic este înlocuit prin stres farmacologic. De exemplu, administrarea intravenoasă de dipiridamol sau adenozină conduce la devierea temporară a sângelui predominant la nivelul vaselor coronare normale, cu scăderea fluxului prin vasele anormale (fenomen de „furt" coronarian). O altă metodă constă în administrarea unor doze progresiv mai mari de dobutamină, care conduce la creșterea MVO_2. Pentru evaluarea răspunsului pot fi utilizate diverse modalități imagistice (Fig. 33-1). Ischemia miocardică este detectată atunci când după administrarea unui trasor radioactiv (de exemplu, taliu, ^{99m}Tc sestamibi) se observă apariția unui defect de perfuzie tranzitoriu.

Prin ecocardiografie 2D se pot evalua anomaliile globale și regionale ale motilității parietale ventriculare stângi, cauzate de IM sau ischemie persistentă. Evaluarea ecocardiografică în timpul stresului (efort sau dobutamină) poate evidenția zone achinetice sau dischinetice care nu sunt prezente în repaus. Atât ecocardiografia de stres, cât și evaluarea imagistică a perfuziei miocardice efectuată în timpul stresului, au sensibilitate mai mare pentru diagnosticarea BCI comparativ cu ECG efectuat în timpul efortului. Imagistica prin rezonanță magnetică a cordului (CMR) este utilizată tot mai frecvent ca alternativă la evaluarea imagistică prin metode cu radionuclizi, PET sau ecocardiografie. Testul de stres cu evaluare CMR se poate efectua folosind perfuzie cu dopamină și permite identificarea tulburărilor de motilitate secundare ischemiei, iar CMR de perfuzie miocardică este utilă pentru evaluarea ventriculară completă. Monitorizarea ECG-ul efectuat în ambulatoriu permite caracterizarea ischemiei miocardice și identificarea episoadelor de subdenivelare a segmentului ST. Ecocardiografia și angiografia cu radionuclizi sunt recomandate pentru evaluarea funcției VS la pacienții cu angină cronică stabilă și la cei cu istoric de infarct miocardic, prezență a undelor Q patologice sau semne clinice de insuficiență cardiacă.

Gradul de calcificare al plăcilor aterosclerotice crește odată cu trecerea timpului, iar în general calcificarea coronariană progresează cu vârsta. Din acest motiv au fost create metode pentru detectarea depozitelor coronariene de calciu, considerate indicatori ai prezenței aterosclerozei coronariene. Acestea includ aplicații bazate pe tomografie computerizată (CT), prin care imagini ale cordului pot fi obținute cu viteză foarte mare [CT ultrarapidă sau cu electroni (EBCT) și CT cu detectoare multiple (MDCT)]. Calcificările coronariene identificate sunt cuantificate folosind de obicei scorul Agatston, calculat în funcție de suprafața și densitatea calcificărilor. Deși acuratețea diagnostică a acestor metode imagistice este ridicată (sensibilitate 90-94%, specificitate 95-97%, valoare predictivă negativă 93-99%), utilitatea lor pentru stabilirea prognosticului și rolul său în cadrul algoritmului de evaluare al pacienților cu angină pectorală stabilă nu au fost încă definite.

ARTERIOGRAFIA CORONARIANĂ

(Vezi și Cap. 13) Această metodă diagnostică evidențiază lumenul arterelor coronare și se utilizează pentru a detecta sau exclude obstrucția coronariană semnificativă. Angiografia coronariană nu oferă însă informații despre

nivelul efortului depus (exprimat în general prin stadiul de efort la care pacientul a ajuns) și travaliul cardiac efectuat (produsul dintre frecvența cardiacă și presiunea sangvină). Mărimea subdenivelării segmentului ST și intervalul până la revenirea acestuia la normal sunt, de asemenea, importante. Deoarece testul de efort nu este lipsit de riscuri (estimate la un deces și două complicații fără deces per 10 000 de teste), echipamentul de resuscitare trebuie să fie disponibil. Testele de efort modificate (cu limită stabilită în funcție de frecvența cardiacă și nu de apariția simptomelor) pot fi efectuate în siguranță după cel puțin 6 zile de la un infarct miocardic necomplicat (Tabelul 33-2). Contraindicațiile testului de efort includ angină de repaus în ultimele 48 ore, ritm cardiac instabil, stenoză aortică severă, miocardită acută, insuficiență cardiacă decompensată, hipertensiune pulmonară severă și prezența endocarditei infecțioase active.

Răspunsul normal la efortul din ce în ce mai mare se caracterizează prin creșterea progresivă a frecvenței cardiace și a presiunii sangvine. Absența creșterii presiunii sangvine sau chiar scăderea acesteia, asociată cu semne de ischemie reprezintă un factor important de prognostic negativ, deoarece reflectă disfuncție globală a VS indusă de ischemie. Apariția anginei și/sau a subdenivelării ample a segmentului ST (> 0,2 mV) când travaliul cardiac este încă mic (de exemplu, înainte de finalizarea stadiului II al protocolului Bruce) și/sau subdenivelarea segmentului ST persistentă > 5 minute după încetarea efortului sunt factori care cresc specificitatea testului și sugerează prezența BCI severe și a riscului înalt de complicații ulterioare.

Evaluarea imagistică a cordului

(Vezi și Cap. 12) Când ECG-ul de repaus este anormal (de exemplu, sindrom de preexcitație, subdenivelare ST > 1 mm în repaus, bloc de ramură stângă, ritm controlat de un stimulator ventricular), informațiile obținute în urma testului de efort pot fi completate prin evaluare imagistică cu radionuclizi [se administrează intravenos taliu 201 sau techneţiu 99m (^{99m}Tc)] a perfuziei miocardice în timpul stresului indus farmacologic sau prin efort fizic. Date recente sugerează că o altă tehnică utilă pentru evaluarea perfuziei (în timpul stresului fizic sau farmacologic) este tomografia cu emisie de pozitroni (PET), care folosește amoniac N-13 sau rubidiu-82. Imaginile obținute imediat după oprirea efortului (pentru detectarea ischemiei regionale) sunt comparate cu cele obținute în repaus (pentru a confirma existența ischemiei reversibile și a identifica zonele de infarct, la nivelul cărora absența captării trasorului radioactiv persistă).

O proporție importantă dintre pacienții care necesită efectuarea unui test de stres neinvaziv pentru identificarea ischemiei miocardice și a riscului crescut de evenimente coronariene nu poate depune efort fizic din cauza unei afecțiuni vasculare periferice, a unei boli osteomusculare, a dispneei de efort sau a decondiționării fizice. În aceste situații efortul fizic este înlocuit prin stres farmacologic. De exemplu, administrarea intravenoasă de dipiridamol sau adenozină conduce la devierea temporară a sângelui predominant la nivelul vaselor coronare normale, cu scăderea fluxului prin vasele anormale (fenomen de „furt" coronarian). O altă metodă constă în administrarea unor doze progresiv mai mari de dobutamină, care conduce la creșterea MVO_2. Pentru evaluarea răspunsului pot fi utilizate diverse modalități imagistice (Fig. 33-1). Ischemia miocardică este detectată atunci când după administrarea unui trasor radioactiv (de exemplu, taliu, ^{99m}Tc sestamibi) se observă apariția unui defect de perfuzie tranzitoriu.

Prin ecocardiografie 2D se pot evalua anomaliile globale și regionale ale motilității parietale ventriculare stângi, cauzate de IM sau ischemie persistentă. Evaluarea ecocardiografică în timpul stresului (efort sau dobutamină) poate evidenția zone achinetice sau dischinetice care nu sunt prezente în repaus. Atât ecocardiografia de stres, cât și evaluarea imagistică a perfuziei miocardice efectuată în timpul stresului, au sensibilitate mai mare pentru diagnosticarea BCI comparativ cu ECG efectuat în timpul efortului. Imagistica prin rezonanță magnetică a cordului (CMR) este utilizată tot mai frecvent ca alternativă la evaluarea imagistică prin metode cu radionuclizi, PET sau ecocardiografie. Testul de stres cu evaluare CMR se poate efectua folosind perfuzie cu dopamină și permite identificarea tulburărilor de motilitate secundare ischemiei, iar CMR de perfuzie miocardică este utilă pentru evaluarea ventriculară completă. Monitorizarea ECG-ul efectuat în ambulatoriu permite caracterizarea ischemiei miocardice și identificarea episoadelor de subdenivelare a segmentului ST. Ecocardiografia și angiografia cu radionuclizi sunt recomandate pentru evaluarea funcției VS la pacienții cu angină cronică stabilă și la cei cu istoric de infarct miocardic, prezență a undelor Q patologice sau semne clinice de insuficiență cardiacă.

Gradul de calcificare al plăcilor aterosclerotice crește odată cu trecerea timpului, iar în general calcificarea coronariană progresează cu vârsta. Din acest motiv au fost create metode pentru detectarea depozitelor coronariene de calciu, considerate indicatori ai prezenței aterosclerozei coronariene. Acestea includ aplicații bazate pe tomografie computerizată (CT), prin care imagini ale cordului pot fi obținute cu viteză foarte mare [CT ultrarapidă sau cu electroni (EBCT) și CT cu detectoare multiple (MDCT)]. Calcificările coronariene identificate sunt cuantificate folosind de obicei scorul Agatston, calculat în funcție de suprafața și densitatea calcificărilor. Deși acuratețea diagnostică a acestor metode imagistice este ridicată (sensibilitate 90-94%, specificitate 95-97%, valoare predictivă negativă 93-99%), utilitatea lor pentru stabilirea prognosticului și rolul său în cadrul algoritmului de evaluare al pacienților cu angină pectorală stabilă nu au fost încă definite.

ARTERIOGRAFIA CORONARIANĂ

(Vezi și Cap. 13) Această metodă diagnostică evidențiază lumenul arterelor coronare și se utilizează pentru a detecta sau exclude obstrucția coronariană semnificativă. Angiografia coronariană nu oferă însă informații despre

peretele arterial, astfel încât ateroscleroza coronariană severă care nu produce îngustarea lumenului poate rămâne nedetectată. De reținut că progresia plăcilor aterosclerotice se realizează inițial către tunicile intimă și medie ale arterelor coronare epicardice, fără a se extinde spre lumen, determinând apariția unei proeminențe externe a arterei – proces numit remodelare negativă (Cap. 30). Ulterior, continuarea creșterii conduce la îngustarea lumenului arterial.

Indicații

Arteriografia coronariană este indicată la (1) pacienți cu angină pectorală cronică stabilă care prezintă simptome severe în pofida tratamentului medical și la care se ia în considerare tratamentul prin revascularizare, adică intervenție coronariană percutanată (PCI) sau bypass coronarian (CABG); (2) pacienți cu simptome importante la care există dificultăți diagnostice, în cazul cărora este necesară confirmarea sau infirmarea diagnosticului de BCI; (3) pacienți cu angină pectorală cunoscută sau posibilă, care au supraviețuit unui stop cardiac; (4) pacienți cu angină sau semne de ischemie prezente în timpul evaluării neinvazive, asociate cu disfuncție ventriculară identificată clinic sau paraclinic; (5) pacienți care în urma semnelor de ischemie severă identificate prin evaluare neinvazivă sunt considerați a fi la risc înalt pentru evenimente coronariene, indiferent de prezența/absența sau severitatea simptomelor (vezi mai jos).

Exemple de alte indicații sunt:

1. Pacienți cu disconfort toracic sugestiv pentru angină pectorală, dar în cazul cărora testul de stres a fost negativ sau nediagnostic și la care stabilirea unui diagnostic definitiv este necesară pentru conduita terapeutică, reducerea stresului psihologic, planificarea profesională/familială sau asigurarea medicală.
2. Pacienți care au fost internați în mod repetat pentru suspiciune de sindrom coronarian acut (Cap. 34 și 35), dar la care acest diagnostic nu a fost stabilit și prezența/absența CAD ar trebui determinată.
3. Pacienți de care, la locul de muncă, depinde siguranța altor persoane (de exemplu, piloți, pompieri, polițiști), cu simptome nespecifice sau rezultat incert/pozitiv la testele neinvazive și la care există un grad rezonabil de incertitudine legat de starea arterelor coronare.
4. Pacienți cu stenoză aortică sau cardiomiopatie hipertrofică și angină, la care durerea toracică ar putea fi cauzată de BCI.
5. Pacienți bărbați > 45 de ani și femei > 55 de ani care urmează să sufere o intervenție chirurgicală cardiacă, cum ar fi reparare sau înlocuire valvulară, indiferent dacă au sau nu semne clinice de ischemie miocardică.
6. Pacienți care au suferit un infarct miocardic, în special cei considerați la risc înalt din cauza recurenței anginei sau a prezenței insuficienței cardiace, extrasistolelor ventriculare frecvente sau a semnelor de ischemie la testul de stres.
7. Pacienți cu angină pectorală, indiferent de severitatea acesteia, la care testele neinvazive indică un risc crescut de evenimente coronariene.
8. Pacienți la care se suspectează prezența spasmului coronarian sau a altor cauze non-aterosclerotice de ischemie miocardică (de exemplu, anomalii de arteră coronară, boală Kawasaki).

Alternative neinvazive ale arteriografiei coronariene diagnostice sunt angiografia CT și angiografia cardiacă RMN (Cap. 12). Deși aceste tehnici imagistice noi pot oferi informații despre leziunile obstructive ale arterelor coronare epicardice, rolul lor exact în practica clinică nu este încă bine definit. Aspecte importante de care trebuie ținut cont în legătură cu utilizarea lor sunt iradierea mai puternică în cazul angiografiei CT, comparativ cu arteriografia convențională efectuată în scop diagnostic și limitele RMN cardiace impuse de mișcările cordului, în special la frecvențe cardiace mari.

PROGNOSTIC

Factorii de prognostic principali la pacienții cu BCI sunt vârsta, capacitatea funcțională a ventriculului stâng, localizarea (localizările) și severitatea stenozei coronariene și severitatea ischemiei miocardice. Elemente care se asociază cu risc crescut de evenimente coronariene sunt angina pectorală cu debut recent, angina instabilă (Cap. 34), angina apărută la scurt timp după un infarct miocardic și angina care răspunde inadecvat/deloc la tratament medical sau se asociază cu simptome de insuficiență cardiacă congestivă. Alți factori de prognostic negativ sunt semnele fizice de insuficiență cardiacă, episoadele de edem pulmonar, prezența tranzitorie a zgomotului cardiac trei, insuficiența mitrală sau dilatația cardiacă și reducerea fracției de ejecție (< 0,40) identificate ecocardiografic sau prin metode imagistice radioizotopice sau radiologice.

Cel mai important este însă de reținut că oricare dintre următoarele semne prezente în timpul evaluării neinvazive indică un risc înalt de producere a evenimentelor coronariene: incapacitatea de a continua efortul timp de 6 minute (adică stadiul II al protocolului Bruce); rezultat intens pozitiv la testul de efort, cu debutul ischemiei miocardice la travaliu redus (subdenivelare ≥ 0,1 mV a segmentului ST apărută înainte de finalizarea stadiului II; subdenivelare ≥ 0,2 mV a segmentului ST prezentă în orice moment; persistența subdenivelării ST > 5 minute după oprirea efortului; scăderea presiunii sangvine sistolice cu > 10 mmHg în timpul efortului; apariția tahiaritmiilor ventriculare în timpul efortului); apariția unor defecte de perfuzie extinse sau multiple sau creșterea captării pulmonare în timpul evaluării imagistice a perfuziei folosind radioizotopi; scăderea fracției de ejecție a ventriculului stâng (LVEF) în timpul efortului (evidențiată prin ventriculografie cu radionuclizi) sau al stresului farmacologic (evidențiată ecocardiografic). În mod invers, pacienții care pot finaliza stadiul III al protocolului Bruce și la care scintigrafia de perfuzie și ecocardiografia de stres sunt normale, au risc foarte scăzut de evenimente coronariene ulterioare.

Cele mai importante semne ale disfuncției ventriculare stângi observate în timpul cateterizării cardiace, asociate cu prognostic rezervat, sunt creșterea presiunii telediastolice

VS, creșterea volumului telediastolic VS și scăderea fracției de ejecție. Prognosticul pacienților cu disconfort toracic, dar cu funcție VS normală și artere coronare normale, este excelent. Leziunile obstructive ale trunchiului coronarei stângi (> 50% din diametrul luminal) sau ale arterei coronare descendente anterioare (localizate proximal de originea primei artere septale) se asociază cu risc mai înalt decât leziunile arterelor coronare dreaptă sau circumflexă, deoarece volumul miocardic la risc este mai mare. Prezența plăcilor aterosclerotice cu fisuri și defecte de umplere indică un risc crescut. Aceste leziuni evoluează progresiv prin fazele de activitate celulară inflamatorie, degenerare, disfuncție endotelială, tulburări vasomotorii, agregare plachetară, fisură și hemoragie. Toți acești factori pot agrava temporar stenoza și induc reactivitate anormală a peretelui vascular, exacerbând manifestările clinice ale ischemiei. Debutul recent al simptomelor, apariția ischemiei severe în timpul testului de stres (vezi mai sus) și angina pectorală instabilă (Cap. 34) sunt elemente care reflectă progresia rapidă a leziunilor coronariene.

Indiferent de severitatea CAD, mortalitatea crește marcat dacă apare disfuncție VS; totodată, la orice nivel funcțional al VS, prognosticul este puternic influențat de volumul miocardic irigat de artere coronare cu stenoză critică. Din acest motiv este utilă aflarea unui număr cât mai mare de informații despre leziunile miocardice produse în trecut (dovezi de infarct miocardic obținute prin ECG, ecocardiografie, imagistică cu radioizotopi sau ventriculografie stângă), funcția reziduală a VS (fracția de ejecție și motilitatea parietală) și riscul de producere a unor alte evenimente coronariene (extensia bolii coronariene și severitatea ischemiei, evaluate prin testare de stres neinvazivă). Cu cât volumul miocardic necrozat este mai mare, cu atât capacitatea cordului de a suferi leziuni suplimentare este mai mică și prognosticul mai rezervat. La stabilirea prognosticului ar trebui avute în vedere toate semnele de leziuni miocardice prezentate mai sus, precum și riscul de leziuni ulterioare.

Cu cât numărul și severitatea factorilor de risc pentru ateroscleroză coronariană (vârstă > 75 de ani, diabet zaharat, obezitate morbidă, boli vasculare periferice sau cerebrovasculare asociate, antecedente de IM) sunt mai mari, cu atât prognosticul pacientului cu angină este mai rezervat. Există dovezi conform cărora nivelul plasmatic crescut de proteină C reactivă, calcificările coronariene extensive (identificate prin EBCT, vezi mai sus) și creșterea grosimii tunicii intime a vaselor carotidiene (identificată prin examinare ecografică) reprezintă, de asemenea, factori de risc pentru evenimente coronariene.

Rx Tratament: ANGINA PECTORALĂ STABILĂ

Fiecare pacient trebuie evaluat individual, având în vedere așteptările și obiectivele acestuia, controlul simptomelor și prevenirea evenimentelor grave precum IM și decesul prematur. Pentru a putea stabili obiective terapeutice adecvate este necesar ca atât gradul incapacității funcționale, cât și nivelul stresului fizic și emoțional la care apare angina să fie documentate cât mai bine. Strategia terapeutică ar trebui să includă următoarele componente: (1) explicarea problemei și liniștirea în legătură cu capacitatea de a formula o strategie terapeutică; (2) identificarea și tratarea bolilor asociate; (3) recomandări specifice referitoare la nivelul de activitate; (4) tratamentul factorilor de risc pentru a reduce probabilitatea de apariție a unor evenimente coronariene; (5) terapia adecvată a anginei; (6) evaluarea oportunității pentru efectuarea revascularizării.

EXPLICAREA PROBLEMEI ȘI LINIȘTIREA PACIENTULUI Pacienții cu BCI trebuie să înțeleagă boala pe care o au și să își dea seama că pot avea o viață lungă și productivă, chiar dacă suferă de angină pectorală sau au avut un infarct miocardic. Prezentarea rezultatelor unor studii clinice care au dovedit ameliorarea prognosticului poate fi deosebit de utilă pentru a încuraja pacienții să reia activitatea, să-și mențină nivelul de activitate sau să revină la locul de muncă. Întocmirea unui program de reabilitare îi ajută pe pacienți să scadă în greutate, să-și îmbunătățească toleranța la efort și să-și controleze cu mai multă încredere factorii de risc.

IDENTIFICAREA ȘI TRATAMENTUL BOLILOR ASOCIATE Numeroase boli determină creșterea necesarului de oxigen sau scăderea aportului de oxigen la nivel miocardic, precipitând sau agravând angina la pacienții cu BCI. Valvulopatia aortică și cardiomiopatia hipertrofică pot cauza angină sau pot contribui la severitatea acesteia și ar trebui excluse sau tratate. Obezitatea, hipertensiunea arterială și hipertiroidia ar trebui tratate agresiv pentru a reduce frecvența și severitatea episoadelor anginoase. Scăderea aportului miocardic de oxigen ar putea fi secundară oxigenării reduse a sângelui arterial (de exemplu, boli pulmonare; nivel crescut de carboxihemoglobină cauzat de fumat) sau scăderii capacității sângelui de a transporta oxigenul (de exemplu, anemie). Dacă aceste anomalii sunt prezente, corectarea lor ameliorează angina pectorală sau conduce la dispariția ei completă.

ADAPTAREA NIVELULUI DE ACTIVITATE Ischemia miocardică este cauzată de un dezechilibru între necesarul miocardic de oxigen și capacitatea circulației coronariene de a satisface acest necesar. Majoritatea pacienților poate fi ajutată să înțeleagă acest concept și să îl folosească pentru planificarea rațională a activității. Multe activități care în mod normal cauzează angină pot fi îndeplinite fără apariția simptomelor pur și simplu prin reducerea vitezei cu care sunt efectuate. Pacienții trebuie să își dea seama de variația diurnă a toleranței lor la efort și ar trebui să încerce să-și reducă necesarul de oxigen dimineața, imediat după mese și în caz de condiții meteo nefavorabile (de exemplu, frig).

Ocazional, pentru a evita stresul fizic este necesară modificarea locului de muncă sau a rezidenței. Însă cu excepția persoanelor care efectuează lucru manual solicitant, cei mai mulți pacienți cu BCI pot continua să lucreze

TABELUL 33-3

CONSUMUL DE ENERGIE ÎN CAZUL UNOR ACTIVITĂŢI OBIŞNUITE

MAI PUŢIN DE 3 MET	3-5 MET	5-7 MET	7-9 MET	PESTE 9 MET
Autoîngrijire				
Spălat/bărbierit	Curăţatul ferestrelor	Săpat uşor în grădină	Săpat intensiv	Urcatul pe scări cărând obiecte >45 kg
Îmbrăcat	Punerea lucrurilor în ordine	Tunsul manual al gazonului	Căratul unor obiecte de 25-40 kg	Urcat rapid pe scări
Curăţarea casei	Tunsul gazonului cu maşina de tuns	Căratul unor obiecte de 15-25 kg		Curăţat zăpada cu lopata
Muncă de birou	Făcutul/strânsul patului			
Condusul maşinii	Căratul unor obiecte de 5-15 kg			
Activităţi la locul de muncă				
Funcţionar public	Punerea de obiecte uşoare pe raft	Lucrări de tâmplărie efectuate la exterior	Săpat şanţuri (cu târnăcopul şi lopata)	Muncă fizică grea
Lucru la birou	Sudură/tâmplărie uşoară	Săpat pământul		
Muncă în picioare (vânzător)		Tăiat lemne cu fierăstrăul		
Activităţi recreaţionale				
Golf (mers cu maşinuţa)	Dans (social)	Tenis (single)	Canoe	Squash
Croşetat	Golf (mers pe jos)	Schiat la vale	Urcat pe munte	Schi fond
	Sporturi nautice	Mers cărând un rucsac uşor		Baschet intensiv
	Tenis (dublu)	Baschet		
		Pescuit în râu		
Condiţionare fizică				
Mers (3 km/h)	Mers orizontal (5-6 km/h)	Mers orizontal (6-8 km/h)	Jogging pe teren orizontal (8 km/h)	Alergare (>10 km/h)
Bicicletă staţionară	Ciclism pe teren orizontal (10-14 km/h)	Ciclism (14-16 km/h)	Înot (crawl)	Ciclism (>20 km/h)
Gimnastică foarte uşoară	Gimnastică uşoară	Înot (bras)	Maşină de vâslit	Sărit coarda
			Gimnastică grea	Mers la deal (8 km/h)
			Ciclism (18 km/h)	

Sursă: modificat după W. L. Haskell: Rehabilitation of the coronary patient, în N. K. Wenger, H. K. Hellerstein (eds): *Design and Implementation of Cardiac Conditioning Program*. New York, Churchill Livingstone. 1978.

dacă alocă mai mult timp fiecărei sarcini. Uneori, cei mai importanţi factori precipitanţi ai ischemiei miocardice sunt furia şi frustrarea. Dacă aceştia nu pot fi evitaţi, poate fi utilă urmarea unui program de control al stresului. Efectuarea unui test de efort pe covorul rulant pentru a determina frecvenţa cardiacă aproximativă la care apar modificările ECG şi simptomele de ischemie este utilă pentru crearea unui program individualizat de activitate fizică.

De obicei condiţionarea fizică ameliorează toleranţa la efort a pacienţilor cu angină şi are efecte psihologice semnificative. Ar trebui puternic încurajată adoptarea unui program regulat de exerciţii izotonice, cu intensitate sub limita de apariţie a anginei pectorale, şi care să nu determine creşterea frecvenţei cardiace peste 80% din frecvenţa asociată cu ischemie la testul de efort. În funcţie de rezultatele testului de efort se poate estima consumul de oxigen la debutul ischemiei (numărul de MET, Tabelul 33-2) şi se poate efectua o recomandare practică în legătură cu activităţile zilnice care pot fi efectuate fără a depăşi pragul ischemic (**Tabelul 33-3**).

TRATAMENTUL FACTORILOR DE RISC *Antecedentele heredocolaterale* de BCI prematură constituie un indicator important de risc crescut şi ar trebui să conducă la încercarea de identificare a factorilor de risc tratabili, cum sunt hiperlipidemia, hipertensiunea arterială şi diabetul zaharat. *Obezitatea* îngreunează controlul celorlalţi factori şi creşte riscul de evenimente coronariene acute. Mai mult, obezitatea este adeseori asociată cu alţi trei factori de risc – diabet zaharat, hipertensiune arterială şi hiperlipidemie. Tratamentul obezităţii şi al acestor factori de risc asociaţi reprezintă o componentă importantă a oricărei strategii terapeutice. Un element esenţial pentru terapia BCI cronice este adoptarea unei diete cu conţinut scăzut de

acizi grași saturați, acizi grași trans-nesaturați și calorii, care să permită atingerea greutății corporale ideale.

Fumatul accelerează ateroscleroza coronariană la ambele sexe și la toate vârstele, crescând riscul de tromboză, instabilitate a plăcii, infarct miocardic și deces (Cap. 30). În plus, agravează angina prin creșterea necesarului de oxigen și reducerea aportului de oxigen. Studiile care au evaluat renunțarea la fumat au arătat că aceasta are beneficii importante, cu scăderea ratei de complicații. Mesajul medicului trebuie să fie clar, puternic și susținut cu ajutorul unor programe care îi ajută pe pacienți să renunțe definitiv la fumat. *Hipertensiunea arterială* (Cap. 37) se asociază cu creșterea riscului de evenimente clinice secundare aterosclerozei coronariene sau accidentelor vasculare cerebrale. În plus, hipertrofia VS cauzată de hipertensiunea persistentă contribuie la agravarea ischemiei. Există dovezi conform cărora controlul adecvat al hipertensiunii pe termen lung conduce la scăderea incidenței evenimentelor coronariene. *Diabetul zaharat* accelerează ateroscleroza coronariană și periferică și se asociază frecvent cu dislipidemie, crescând riscul de angină, infarct miocardic și moarte subită cardiacă. După cum este prezentat mai jos, de mare importanță este controlul agresiv al dislipidemiei (valoare țintă pentru LDL colesterol < 70 mg/dl) și al hipertensiunii arteriale (valoare țintă a presiunii sangvine < 120/80 mmHg), boli întâlnite frecvent la pacienții cu diabet zaharat.

DISLIPIDEMIA Tratamentul dislipidemiei este esențial când se urmărește controlul pe termen lung al anginei, reducerea necesarului de revascularizare și a riscului de infarct miocardic și deces. Controlul lipidemiei poate fi obținut prin asocierea unei diete adecvate (săracă în acizi grași saturați și acizi grași trans-nesaturați) cu activitate fizică și scădere ponderală. Adeseori este necesară administrarea de inhibitori ai HMG-CoA reductazei (statine), care scad LDL colesterolul (25-50%), cresc HDL colesterolul (5-9%) și reduc trigliceridele (5-30%). Pentru creșterea HDL colesterolului și scăderea trigliceridelor se folosesc niacina și fibrații (Capitolele 30 și 31). Studii clinice controlate care au evaluat diferite regimuri pentru controlul lipidelor au arătat că se obțin aceleași beneficii la bărbați, femei, vârstnici, persoane cu diabet zaharat și chiar la fumători.

Complianța cu modificările stilului de viață prezentate mai sus este în general foarte scăzută, iar medicul nu trebuie să subestimeze eforturile majore necesare pentru a realiza o schimbare semnificativă. În Statele Unite, mai puțin de jumătate din pacienții cu boală coronariană diagnosticată primesc la externarea din spital tratament pentru dislipidemie. Dată fiind eficacitatea dovedită a tratamentului, medicii trebuie să implementeze planuri terapeutice adecvate, să monitorizeze complianța și să evalueze pacienții periodic.

REDUCEREA RISCULUI LA FEMEILE CU BCI

Incidența BCI clinic manifestă la femeile în premenopauză este foarte scăzută; însă după instalarea menopauzei prevalența factorilor de risc pentru aterogeneză devine mai mare (de exemplu, creșterea LDL, scăderea HDL) și incidența evenimentelor coronariene crește accelerat până o egalează pe cea observată la bărbați. Renunțarea la fumat se realizează într-o proporție mai mică la femei. Diabetul zaharat, care este mai frecvent la genul feminin, crește marcat riscul de BCI și amplifică efectele nefavorabile ale hipertensiunii arteriale, ale hiperlipidemiei și ale fumatului. Comparativ cu bărbații, cateterizarea cardiacă și revascularizarea coronariană se folosesc în general mai rar la femei și în stadii mai tardive și mai avansate ale bolii. Dacă însă tratamentul de scădere a colesterolului, administrarea de beta-blocante după IM și CABG se utilizează în mod adecvat, femeile obțin aceleași beneficii ca și bărbații.

TRATAMENTUL MEDICAMENTOS Medicamentele folosite cel mai frecvent pentru tratamentul anginei pectorale sunt prezentate în Tabelele 33-4, 33-5 și 33-6. Farmacoterapia pentru BCI are rolul de a reduce frecvența episoadelor anginoase și de a atenua creșterea frecvenței cardiace și a presiunii sangvine în timpul efortului, astfel încât activitățile zilnice să poată fi efectuate fără apariția ischemiei. Pacienții primesc și tratament antiplachetar cu aspirină, fiind astfel redusă incidența evenimentelor trombotice asociate cu destabilizarea plăcilor aterosclerotice.

Nitrații Nitrații reprezintă o clasă importantă de medicamente folosite pentru tratamentul anginei pectorale, fiind utilizați în practica clinică de peste 125 de ani (**Tabelul 33-4**). Mecanismele principale de acțiune includ venodilatație sistemică (cu reducerea concomitentă a volumului telediastolic și a presiunii telediastolice VS, deci a tensiunii parietale și a consumului miocardic de oxigen), dilatația vaselor coronare epicardice și creșterea fluxului sangvin prin vasele colaterale. Metabolizarea nitraților organici conduce la eliberare de oxid nitric (NO), care activează guanilat-ciclaza din celulele musculare netede vasculare și crește astfel producția de guanozin-monofosfat, mediator ce determină relaxarea mușchiului neted vascular. De asemenea, nitrații au efect antitrombotic prin activarea dependentă de NO a guanilat-ciclazei plachetare și diminuarea fluxului intraplachetar de calciu și a activării plachetare.

Absorbția prin mucoase este foarte rapidă și completă. Datorită acestei proprietăți, nitroglicerina se administrează de obicei sublingual, sub formă de tablete de 0,4 sau 0,6 mg. Pacienții cu angină ar trebui instruiți să ia nitroglicerină atât pentru ameliorarea simptomatologiei, cât și cu aproximativ 5 minute înainte de situațiile stresante în care probabilitatea apariției anginei este ridicată. Importanța acestei utilizări profilactice a medicamentului nu poate fi supraestimată.

Cele mai frecvente efecte secundare ale nitroglicerinei sunt senzația de pulsații ale capului și cefaleea, însă din fericire acestea împiedică numai rareori administrarea medicamentului în dozele necesare pentru ameliorarea sau prevenirea anginei. A fost raportată și amețeala posturală. Nitroglicerina este inactivată de contactul cu aerul, umezeală și lumină solară, astfel încât dacă medicamentul nu ameliorează disconfortul și nu produce senzație de mâncărime ușoară la locul de absorbție sublinguală înseamnă că preparatul este inactiv și ar trebui procurată o rezervă nouă de medicament. Când disconfortul toracic nu este

acizi grași saturați, acizi grași trans-nesaturați și calorii, care să permită atingerea greutății corporale ideale.

Fumatul accelerează ateroscleroza coronariană la ambele sexe și la toate vârstele, crescând riscul de tromboză, instabilitate a plăcii, infarct miocardic și deces (Cap. 30). În plus, agravează angina prin creșterea necesarului de oxigen și reducerea aportului de oxigen. Studiile care au evaluat renunțarea la fumat au arătat că aceasta are beneficii importante, cu scăderea ratei de complicații. Mesajul medicului trebuie să fie clar, puternic și susținut cu ajutorul unor programe care îi ajută pe pacienți să renunțe definitiv la fumat. *Hipertensiunea arterială* (Cap. 37) se asociază cu creșterea riscului de evenimente clinice secundare aterosclerozei coronariene sau accidentelor vasculare cerebrale. În plus, hipertrofia VS cauzată de hipertensiunea persistentă contribuie la agravarea ischemiei. Există dovezi conform cărora controlul adecvat al hipertensiunii pe termen lung conduce la scăderea incidenței evenimentelor coronariene. *Diabetul zaharat* accelerează ateroscleroza coronariană și periferică și se asociază frecvent cu dislipidemie, crescând riscul de angină, infarct miocardic și moarte subită cardiacă. După cum este prezentat mai jos, de mare importanță este controlul agresiv al dislipidemiei (valoare țintă pentru LDL colesterol < 70 mg/dl) și al hipertensiunii arteriale (valoare țintă a presiunii sangvine < 120/80 mmHg), boli întâlnite frecvent la pacienții cu diabet zaharat.

DISLIPIDEMIA Tratamentul dislipidemiei este esențial când se urmărește controlul pe termen lung al anginei, reducerea necesarului de revascularizare și a riscului de infarct miocardic și deces. Controlul lipidemiei poate fi obținut prin asocierea unei diete adecvate (săracă în acizi grași saturați și acizi grași trans-nesaturați) cu activitate fizică și scădere ponderală. Adeseori este necesară administrarea de inhibitori ai HMG-CoA reductazei (statine), care scad LDL colesterolul (25-50%), cresc HDL colesterolul (5-9%) și reduc trigliceridele (5-30%). Pentru creșterea HDL colesterolului și scăderea trigliceridelor se folosesc niacina și fibrații (Capitolele 30 și 31). Studii clinice controlate care au evaluat diferite regimuri pentru controlul lipidelor au arătat că se obțin aceleași beneficii la bărbați, femei, vârstnici, persoane cu diabet zaharat și chiar la fumători.

Complianța cu modificările stilului de viață prezentate mai sus este în general foarte scăzută, iar medicul nu trebuie să subestimeze eforturile majore necesare pentru a realiza o schimbare semnificativă. În Statele Unite, mai puțin de jumătate din pacienții cu boală coronariană diagnosticată primesc la externarea din spital tratament pentru dislipidemie. Dată fiind eficacitatea dovedită a tratamentului, medicii trebuie să implementeze planuri terapeutice adecvate, să monitorizeze complianța și să evalueze pacienții periodic.

REDUCEREA RISCULUI LA FEMEILE CU BCI Incidența BCI clinic manifestă la femeile în premenopauză este foarte scăzută; însă după instalarea menopauzei prevalența factorilor de risc pentru aterogeneză devine mai mare (de exemplu, creșterea LDL, scăderea HDL) și incidența evenimentelor coronariene crește accelerat până o egalează pe cea observată la bărbați. Renunțarea la fumat se realizează într-o proporție mai mică la femei. Diabetul zaharat, care este mai frecvent la genul feminin, crește marcat riscul de BCI și amplifică efectele nefavorabile ale hipertensiunii arteriale, ale hiperlipidemiei și ale fumatului. Comparativ cu bărbații, cateterizarea cardiacă și revascularizarea coronariană se folosesc în general mai rar la femei și în stadii mai tardive și mai avansate ale bolii. Dacă însă tratamentul de scădere a colesterolului, administrarea de beta-blocante după IM și CABG se utilizează în mod adecvat, femeile obțin aceleași beneficii ca și bărbații.

TRATAMENTUL MEDICAMENTOS Medicamentele folosite cel mai frecvent pentru tratamentul anginei pectorale sunt prezentate în Tabelele 33-4, 33-5 și 33-6. Farmacoterapia pentru BCI are rolul de a reduce frecvența episoadelor anginoase și de a atenua creșterea frecvenței cardiace și a presiunii sangvine în timpul efortului, astfel încât activitățile zilnice să poată fi efectuate fără apariția ischemiei. Pacienții primesc și tratament antiplachetar cu aspirină, fiind astfel redusă incidența evenimentelor trombotice asociate cu destabilizarea plăcilor aterosclerotice.

Nitrații Nitrații reprezintă o clasă importantă de medicamente folosite pentru tratamentul anginei pectorale, fiind utilizați în practica clinică de peste 125 de ani (**Tabelul 33-4**). Mecanismele principale de acțiune includ venodilatație sistemică (cu reducerea concomitentă a volumului telediastolic și a presiunii telediastolice VS, deci a tensiunii parietale și a consumului miocardic de oxigen), dilatația vaselor coronare epicardice și creșterea fluxului sangvin prin vasele colaterale. Metabolizarea nitraților organici conduce la eliberare de oxid nitric (NO), care activează guanilat-ciclaza din celulele musculare netede vasculare și crește astfel producția de guanozin-monofosfat, mediator ce determină relaxarea mușchiului neted vascular. De asemenea, nitrații au efect antitrombotic prin activarea dependentă de NO a guanilat-ciclazei plachetare și diminuarea fluxului intraplachetar de calciu și a activării plachetare.

Absorbția prin mucoase este foarte rapidă și completă. Datorită acestei proprietăți, nitroglicerina se administrează de obicei sublingual, sub formă de tablete de 0,4 sau 0,6 mg. Pacienții cu angină ar trebui instruiți să ia nitroglicerină atât pentru ameliorarea simptomatologiei, cât și cu aproximativ 5 minute înainte de situațiile stresante în care probabilitatea apariției anginei este ridicată. Importanța acestei utilizări profilactice a medicamentului nu poate fi supraestimată.

Cele mai frecvente efecte secundare ale nitroglicerinei sunt senzația de pulsații ale capului și cefaleea, însă din fericire acestea împiedică numai rareori administrarea medicamentului în dozele necesare pentru ameliorarea sau prevenirea anginei. A fost raportată și amețeala posturală. Nitroglicerina este inactivată de contactul cu aerul, umezeală și lumină solară, astfel încât dacă medicamentul nu ameliorează disconfortul și nu produce senzație de mâncărime ușoară la locul de absorbție sublinguală înseamnă că preparatul este inactiv și ar trebui procurată o rezervă nouă de medicament. Când disconfortul toracic nu este

TABELUL 33-4

NITROGLICERINA ȘI NITRAȚII UTILIZAȚI LA PACIENȚII CU BOALĂ CARDIACĂ ISCHEMICĂ

MEDICAMENT	CALE DE ADMINISTRARE	DOZĂ	DURATA EFECTULUI
Nitroglicerină	Tablete sublinguale	0,3-0,6 mg, până la 1,5 mg	Aproximativ 10 minute
	Spray	0,4 mg la nevoie	La fel ca tabletele sublinguale
	Unguent	2% 15 x 15 cm 7,5-40 mg	Efect până la 7 ore
	Transdermic	0,2-0,8 mg/h la 12 h	8-12 ore în caz de tratament intermitent
	Preparat oral cu eliberare susținută	2,5-13 mg	4-8 ore
	Intravenos	5-200 µg/min	După 7-8 ore pacienții dezvoltă toleranță
Izosorbid dinitrat	Sublingual	0,2-0,8 mg/h la 12 h	Până la 60 minute
	Oral	5-80 mg de 2-3 ori/zi	Până la 8 ore
	Spray	1,25 mg zilnic	2-3 minute
	Formă masticabilă	5 mg	2-2½ h
	Preparat oral cu eliberare lentă	40 mg de 1-2 ori/zi	Până la 8 ore
	Intravenos	1,25-5 mg/h	După 7-8 ore pacienții dezvoltă toleranță
	Unguent	100 mg/24 h	Nu este eficace
Izosorbid mononitrat	Oral	20 mg x 2/zi 60-240 mg/zi	12-24 ore
Pentaeritril tetranitrat	Sublingual	10 mg la nevoie	Necunoscută

Sursă: modificat după R. J. Gibbons și colab.

ameliorat de repaus sau în primele 2-3 minute după administrarea tabletelor cu nitroglicerină, este indicat ca pacientul să discute cu medicul sau să se prezinte de urgență la camera de gardă pentru evaluarea prezenței anginei instabile sau a infarctului miocardic acut (Cap. 35).

Nitrații cresc toleranța la efort a pacienților cu angină cronică și ameliorează ischemia la cei cu angină instabilă, precum și la pacienții cu angină variantă Prinzmetal (Cap. 34). Păstrarea unui jurnal în care să fie trecute episoadele anginoase și administrările de nitroglicerină este utilă pentru detectarea modificărilor de frecvență, severitate sau prag al declanșării anginei, elemente care ar putea indica instalarea anginei pectorale instabile și/sau ar putea anunța producerea unui IM.

Nitrații cu acțiune prelungită Pentru ameliorarea rapidă a durerii anginoase, niciunul dintre nitrații cu acțiune prelungită nu este la fel de eficace ca nitroglicerina sublinguală. Aceste preparate cu nitrați organici pot fi administrate oral (înghițite sau mestecate) sau transdermic (plasture sau unguent) (Tabelul 33-4). Concentrația plasmatică rămâne la valori eficace până la 24 ore, însă răspunsul terapeutic este foarte variabil. Pentru a preveni disconfortul și a evita efectele secundare (precum cefaleea și amețeala) ar trebui încercate diferite preparate și/sau administrări în diferite momente ale zilei. La evitarea reacțiilor adverse contribuie stabilirea individuală a dozei adecvate.

Preparate utile sunt izosorbidul dinitrat (10-60 mg oral bid sau tid) sau mononitrat (30-120 mg oral qd), unguent cu nitroglicerină (2-5 cm qid), precum și plasturii transdermici cu eliberare susținută (5-25 mg/zi). În cazul tuturor nitraților cu acțiune prelungită, după 12-24 ore de expunere continuă se instalează toleranța (asociată cu pierderea eficacității medicamentului). Mecanismul de apariție a toleranței la nitrați este incomplet înțeles, dar principalele ipoteze sunt generarea inadecvată de grupări sulfhidril (necesare pentru biotransformarea medicamentelor cu generare de NO), inhibiția aldehid-dehidrogenazei mitocondriale (responsabilă pentru formarea NO), activarea mecanismelor neuro-umorale de contrareglare (cu vasoconstricție și retenție de fluide) și producția de radicali liberi de oxigen care inactivează NO și cresc sensibilitatea celulelor musculare netede vasculare la mediatorii vasoconstrictori circulanți.

Pentru a evita consecințele toleranței se recomandă folosirea dozei minime eficace și respectarea zilnică a unui interval de cel puțin 8 ore în care medicamentul să nu fie administrat, astfel încât capacitatea de răspuns a organismului să revină la normal.

Blocantele α-adrenergice Aceste medicamente reprezintă o componentă importantă a tratamentului farmacologic pentru angina pectorală (Tabelul 33-5). Ele reduc necesarul miocardic de oxigen prin inhibiția creșterii frecvenței cardiace, a presiunii arteriale și a contractilității miocardice cauzate de activarea adrenergică. Efectul este mai puternic în timpul efortului, fiind minim în repaus. Beta-blocantele cu acțiune prelungită sau eliberare susținută oferă avantajul administrării zilnice a unei singure doze (Tabelul 33-5). Obiectivele terapeutice sunt ameliorarea anginei și a ischemiei. De asemenea, aceste

PROPRIETĂȚILE BETA-BLOCANTELOR FOLOSITE PENTRU TRATAMENTUL BOLII CARDIACE ISCHEMICE

MEDICAMENT	SELECTIVITATE	ACTIVITATE DE AGONIST PARȚIAL	DOZA UZUALĂ PENTRU TRATAMENTUL ANGINEI
Acebutolol	β1	Da	200-600 mg bid
Atenolol	β1	Nu	50-200 mg/zi
Betaxolol	β1	Nu	10-20 mg/zi
Bisoprolol	β1	Nu	10 mg/zi
Esmolol (intravenos)[a]	β1	Nu	50-300 μg/kg/min
Labetalol[b]	Neselectiv	Da	200-600 mg bid
Metoprolol	β1	Nu	50-200 mg bid
Nadolol	Neselectiv	Nu	40-80 mg/zi
Pindolol	Neselectiv	Da	2,5-7,5 mg tid
Propranolol	Neselectiv	Nu	80-120 mg bid
Timolol	Neselectiv	Nu	10 mg bid

Notă: Această listă de β-blocante care pot fi utilizate pentru tratamentul pacienților cu angină pectorală este aranjată alfabetic. Cea mai mare experiență clinică există pentru atenolol, metoprolol și propranolol. Pentru a crește complianța pacienților la tratament se recomandă folosirea preparatelor cu eliberare susținută, care pot fi administrate numai o dată pe zi.

[a] Esmololul este un β-blocant cu durată foarte scurtă de acțiune, care se administrează în perfuzie continuă. Dispariția rapidă a efectului face esmololul un medicament de elecție pentru tratamentul pacienților cu contraindicații relative la administrarea de beta-blocante.

[b] Labetalolul are efect combinat de blocare a receptorilor α și β.

Sursă: modificat după R. J. Gibbons și colab.

medicamente reduc mortalitatea și rata de reinfarctizare la pacienții care au suferit un infarct miocardic și au inclusiv efect antihipertensiv moderat.

Contraindicațiile relative includ astmul bronșic și obstrucția reversibilă a căilor respiratorii la pacienții cu boli pulmonare cronice, tulburările de conducere atrioventriculară, bradicardia severă, fenomenul Raynaud și antecedentele personale de boală depresivă. Efectele secundare principale sunt oboseala, scăderea capacității de efort, coșmaruri, impotență, răcirea extremităților, claudicație intermitentă, bradicardie (uneori severă), afectarea conducerii atrioventriculare, insuficiență VS, astm bronșic, agravarea claudicației și accentuarea hipoglicemiei produse de hipoglicemiantele orale și de insulină. Dacă aceste reacții adverse apar sau persistă, este necesară reducerea dozei sau chiar întreruperea tratamentului. Oprirea bruscă a administrării poate intensifica ischemia, astfel încât se recomandă ca dozele să fie reduse progresiv în decursul a 2 săptămâni.

Beta-blocantele cu acțiune relativ selectivă asupra receptorilor β1, precum metoprololul și atenololul, sunt preferabile la pacienții cu obstrucție bronșică ușoară sau diabet zaharat insulino-dependent.

Blocantele canalelor de calciu Blocantele canalelor de calciu (Tabelul 33-6) sunt vasodilatatoare coronariene care determină reducerea variabilă și dependentă de doză a necesarului miocardic de oxigen, a contractilității miocardice și a presiunii arteriale. Datorită acestor efecte farmacologice avantajoase, blocantele canalelor de calciu sunt la fel de eficace ca și beta-blocantele pentru tratamentul anginei pectorale. Se recomandă folosirea lor în situațiile în care beta-blocantele sunt contraindicate, greu tolerate sau ineficace. Verapamilul și diltiazemul pot cauza tulburări de conducere și bradiaritmii simptomatice. De asemenea, au efect inotrop negativ și se asociază cu risc relativ crescut de agravare a insuficienței VS, în special dacă se folosesc la pacienți cu disfuncție VS și în asociere cu beta-blocante. Deși combinația dintre blocantele canalelor de calciu, beta-blocante și nitrați este eficace, în aceste situații este necesară reglarea foarte atentă a dozelor. Angina variantă (Prinzmetal) răspunde foarte bine la tratamentul cu blocante ale canalelor de calciu (în special dihidropiridine), asociate la nevoie cu nitrați (Cap. 34).

Din cauza efectelor similare asupra frecvenței și a contractilității cardiace, nu se recomandă în general asocierea verapamilului cu beta-blocante. Diltiazemul poate fi asociat cu beta-blocante la pacienții cu funcție ventriculară normală și fără tulburări de conducere. Amlodipina și beta-blocantele au efecte complementare la nivelul fluxului sangvin coronarian și al necesarului miocardic de oxigen. În timp ce amlodipina reduce presiunea sangvină și dilată arterele coronare, beta-blocantele scad frecvența cardiacă și micșorează contractilitatea. Amlodipina și alte blocante dihidropiridinice de generația a doua ale canalelor de calciu (nicardipină, isradipină, nifedipină cu acțiune prelungită, felodipină) sunt vasodilatatoare puternice, fiind utile pentru tratamentul concomitent al anginei și al hipertensiunii. Dihidropiridinele cu durată scurtă de acțiune ar trebui evitate din cauza riscului de inducere a infarctului miocardic, în special dacă nu se administrează concomitent și beta-blocante.

Decizia de a folosi beta-blocante sau blocante ale canalelor de calciu ca tratament inițial Deoarece s-a dovedit că beta-blocantele cresc

TABELUL 33-6

BLOCANTELE CANALELOR DE CALCIU FOLOSITE PENTRU TRATAMENTUL BOLII CARDIACE ISCHEMICE

MEDICAMENT	DOZĂ UZUALĂ	DURATĂ DE ACȚIUNE	EFECTE SECUNDARE
Dihidropiridine			
Amlodipină	5-10 mg/zi	Lungă	Cefalee, edeme
Felodipină	5-10 mg/zi	Lungă	Cefalee, edeme
Isradipină	2,5-10 mg x 2/zi	Medie	Cefalee, oboseală
Nicardipină	20-40 mg x 3/zi	Scurtă	Cefalee, amețeală, congestia feței, edeme
Nifedipină	Cu eliberare imediată: a 30-90 mg/zi oral	Scurtă	Hipotensiune arterială, amețeală, congestia feței, greață, constipație, edeme
	Cu eliberare lentă: 30-180 mg oral		
Nislodipină	20-40 mg/zi	Scurtă	La fel ca nifedipina
Nondihidropiridine			
Diltiazem	Cu eliberare imediată: 30-80 mg x 4/zi	Scurtă	Hipotensiune arterială, amețeală, congestia feței, bradicardie, edeme
	Cu eliberare lentă: 120-320 mg/zi	Lungă	
Verapamil	Cu eliberare imediată: 80-160 mg x 3/zi	Scurtă	Hipotensiune arterială, depresie miocardică, insuficiență cardiacă, edeme, bradicardie
	Cu eliberare lentă: 120-480 mg/zi	Lungă	

Notă: Această listă de blocante ale canalelor de calciu care pot fi utilizate pentru tratamentul pacienților cu angină pectorală este împărțită în două clase principale – dihidropiridine și nondihidropiridine – și aranjată alfabetic pentru fiecare clasă. Dintre dihidropiridine, cea mai mare experiență clinică a fost obținută cu amlodipină și nifedipină. Pentru a crește complianța pacienților la tratament, se recomandă ca, după perioada inițială de reglare a dozei folosind preparate cu durată scurtă de acțiune, să se înceapă folosirea unui preparat cu eliberare susținută care poate fi administrat numai o dată pe zi.

[a] Crește mortalitatea dacă se administrează în cursul evoluției unui infarct miocardic acut.

Sursă: modificat după R. J. Gibbons și colab.

speranța de viață după un infarct miocardic (Capitolele 34 și 35), iar blocantele canalelor de calciu nu au acest efect, utilizarea celor dintâi este preferabilă și la pacienții cu BCI cronică. Însă blocantele canalelor de calciu sunt indicate în următoarele situații: (1) răspuns inadecvat la combinația de beta-blocante cu nitrați (mulți astfel de pacienți au evoluție mai bună dacă primesc beta-blocante în asociere cu un blocant dihidropiridinic al canalelor de calciu); (2) reacții adverse la beta-blocante (de exemplu, depresie, tulburări sexuale, oboseală); (3) angină și antecedente de astm sau boală pulmonară obstructivă cronică; (4) boala nodului sinusal sau tulburări semnificative de conducere atrioventriculară; (5) angină Prinzmetal; (6) boală arterială periferică simptomatică.

Medicamentele antiplachetare Aspirina inhibă ireversibil activitatea ciclooxigenazei plachetare, astfel încât interferează cu activarea plachetelor. S-a dovedit că tratamentul cronic oral cu aspirină 75-325 mg/zi reduce numărul evenimentelor coronariene la bărbații adulți asimptomatici, la pacienții cu angină stabilă cronică și la cei cu angină instabilă sau care au suferit un infarct miocardic acut. În cazul tratamentului prelungit riscul de sângerare crește odată cu doza. Este preferabilă folosirea unui preparat enteric, doza recomandată fiind 75-162 mg/zi. Administrarea acestui medicament ar trebui luată în considerare la toți pacienții cu boală cardiacă ischemică, dacă aceștia nu prezintă sângerare gastrointestinală, alergie sau sindrom dispeptic. Clopidogrelul (doză de încărcare 300-600 mg, apoi tratament de întreținere cu 75 mg/zi) este un medicament oral care blochează agregarea plachetară mediată de receptorii pentru ADP. Are eficacitate similară cu aspirina la pacienții cu boală cardiacă ischemică cronică stabilă și poate fi utilizat în locul aspirinei dacă aceasta cauzează efectele secundare prezentate mai sus. În asociere cu aspirina, clopidogrelul reduce mortalitatea și incidența evenimentelor coronariene ischemice la pacienții cu sindrom coronarian acut (Cap. 34), iar totodată scade riscul de tromboză la cei tratați prin montarea unui stent coronarian (Cap. 36) (pentru a reduce riscul de hemoragie gastrointestinală, se recomandă ca la pacienții tratați cu combinația clopidogrel + aspirină să se administreze un inhibitor al pompei de

protoni). Deși la pacienții cu sindrom coronarian acut, precum și după montarea unui stent farmacologic activ, este indicat tratamentul combinat cu aspirină și clopidogrel timp de minim un an, la cei cu boală cardiacă ischemică stabilă studiile nu au dovedit obținerea unor beneficii suplimentare prin adăugarea clopidogrelului la aspirină.

Alte tratamente Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) sunt larg utilizați pentru tratamentul pacienților ce supraviețuiesc unui IM, al celor cu hipertensiune arterială sau BCI cronică (inclusiv angină pectorală) și al celor cu risc înalt de boală vasculară (de exemplu, bolnavii de diabet zaharat). Beneficiile administrării IECA sunt maxime în cazul pacienților cu BCI și risc înalt, în special la cei cu diabet zaharat sau disfuncție VS, precum și la cei în cazul cărora după administrare de beta-blocante și statine presiunea sangvină și LDL colesterolul sunt insuficient controlate. Însă la pacienții cu BCI, dar cu funcție normală a VS și cu valori adecvate ale presiunii sangvine și LDL atinse folosind alte medicamente, administrarea de rutină a IECA nu reduce evenimentele coronariene și din acest motiv nu este indicată.

În ciuda administrării de nitrați, beta-blocante sau blocante ale canalelor de calciu, unii pacienți cu BCI continuă să prezinte angină și pentru aceștia există în prezent medicamente care ar putea ameliora simptomatologia. Ranolazina, un derivat de piperazină, a fost aprobată în ianuarie 2006 pentru pacienții cu angină cronică ce continuă să prezinte simptome în ciuda tratamentului medical standard. Mecanismul efectului antianginos al ranolazinei nu este clar stabilit, însă conform ipotezei principale medicamentul inhibă influxul celular tardiv de sodiu (I_{Na}). Beneficiile inhibiției I_{Na} includ limitarea supraîncărcării sodice a miocitelor ischemice și prevenirea acumulării excesive de calciu intracelular în urma activării schimbului Na^+-Ca^{2+}. Prevenirea supraîncărcării cu calciu minimizează tensiunea diastolică și blochează reducerea fluxului coronarian secundară compresiei arteriolelor intramiocardice. Dozele de 500-1 000 mg bid oral sunt în general bine tolerate. Ranolazina este contraindicată la pacienții cu disfuncție hepatică, cu boli sau medicamente care prelungesc QTc, sau care primesc medicamente ce inhibă sistemul metabolic CYP3A (de exemplu, ketoconazol, diltiazem, verapamil, antibiotice macrolidice, inhibitori ai proteazei HIV, suc de grepfrut în cantitate mare).

Folosirea antiinflamatoarelor nesteroidiene (AINS) la pacienții cu BCI se asociază cu creșterea ușoară a riscului de IM și deces. Din acest motiv, acești agenți ar trebui evitați. Când sunt necesari pentru ameliorarea simptomelor, se recomandă administrarea concomitentă de aspirină și folosirea dozelor eficace minime pentru un interval cât mai scurt.

Alte medicamente care pot fi luate în considerare sunt deschizătoarele canalelor de potasiu. Acești agenți deschid canalele de potasiu sensibile la ATP prezente la nivelul miocitelor, determinând hiperpolarizarea membranei celulare și reducerea concentrației intracelulare a ionilor liberi de calciu. Medicamentul principal din această clasă este nicorandil, administrat de obicei pe cale orală în doză de 20 mg bid pentru prevenirea anginei (nicorandilul nu este disponibil în Statele Unite, dar se folosește în numeroase alte țări). În cazul tratamentului cronic poate apărea toleranță la efectul antianginos, care însă nu este încrucișată cu cea indusă de nitrații organici.

Angina și insuficiența cardiacă Insuficiența tranzitorie a VS asociată cu angină poate fi controlată prin administrare de nitrați. La pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă, necesarul miocardic de oxigen este ridicat din cauza grosimii crescute a peretelui VS. Tratamentul insuficienței cardiace congestive folosind un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei, un diuretic și digoxină (Cap. 17) reduce dimensiunile cordului, tensiunea parietală și consumul miocardic de oxigen, efecte ce contribuie la controlul anginei și al ischemiei. Dacă manifestările de insuficiență cardiacă sunt controlate, trebuie făcute eforturi pentru a folosi beta-blocantele pe termen lung (nu numai pentru tratamentul anginei), deoarece studiile au arătat că această abordare crește semnificativ supraviețuirea pacienților cu insuficiență cardiacă. Pentru a stabili siguranța folosirii beta-blocantelor se poate face un test clinic prin administrare intravenoasă de esmolol (un beta-blocant cu durată foarte scurtă de acțiune). Angina nocturnă se ameliorează de obicei după tratamentul insuficienței cardiace. Nitrații sunt utili și pot ameliora concomitent tulburările hemodinamice asociate cu insuficiența cardiacă congestivă, deoarece produc vasodilatație (astfel încât reduc presarcina) și controlează angina prin prevenirea sau combaterea ischemiei miocardice. Asocierea insuficienței cardiace congestive și a anginei la pacienții cu BCI reprezintă un indicator de prognostic negativ și totodată o indicație puternică de folosire a cateterizării cardiace și a revascularizării coronariene.

REVASCULARIZAREA CORONARIANĂ

Tratamentul pacienților cu BCI este predominant medical, însă starea clinică se ameliorează adeseori după revascularizare coronariană. *Procedurile de revascularizare ar trebui folosite în asociere cu tratamentul medical și recomandările privind controlul factorilor de risc, nu în locul acestora.* În Fig. 33-2 este prezentat un algoritm pentru folosirea integrată a tratamentului medical și a revascularizării la pacienții cu BCI.

INTERVENȚIA CORONARIANĂ PERCUTANATĂ

(Vezi și Cap. 36) PCI (care constă în dilatație cu balon, urmată în general de montarea unui stent) este larg folosită pentru realizarea revascularizării miocardice la pacienții cu BCI simptomatică și stenoze ale arterelor coronare epicardice care pot fi corectate prin această metodă. În timp ce bypass-ul este metoda indicată pentru cei cu stenoză a trunchiului arterei coronare stângi sau BCI trivasculară (în special dacă se asociază diabet zaharat și/sau disfuncție VS), PCI este larg folosită pentru pacienții cu simptome și semne de ischemie produsă de stenoza a unul sau două vase (iar în cazuri selectate și la pacienți cu boală trivasculară), oferind numeroase avantaje față de intervenția chirurgicală.

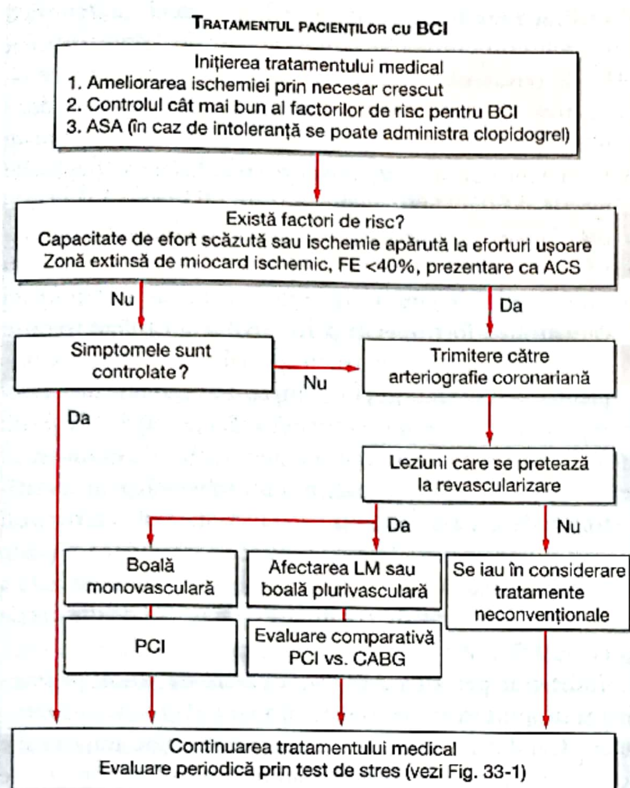


FIGURA 33-2
Algoritm de tratament pentru pacienții cu boală cardiacă ischemică. După cum este prezentat în partea de sus, toți pacienții ar trebui să primească tratamentul standard. În cazul prezenței factorilor de risc (documentată prin anamneză, test de stres, studii imagistice), pacientul trebuie trimis la arteriografie coronariană. În funcție de numărul și localizarea vaselor afectate, precum și de posibilitatea revascularizării, se poate face o intervenție coronariană percutanată (PCI), bypass coronarian prin interpunerea unei grefe vasculare (CABG) sau poate fi recomandat un tratament neconvențional. A se vedea textul pentru mai multe informații. BCI, boală cardiacă ischemică; ASA, aspirină; FE, fracție de ejecție; ACS, sindrom coronarian acut; LM, trunchiul arterei coronare stângi.

Indicații și selectarea pacienților

Cea mai frecventă indicație clinică pentru PCI este angina pectorală care, în ciuda tratamentului medical, se asociază cu semne de ischemie prezente în timpul testului de stres. PCI este mai eficace decât medicația pentru ameliorarea anginei. Metoda ameliorează evoluția pacienților cu angină instabilă sau IM, însă rolul ei în reducerea mortalității coronariene și a incidenței infarctului miocardic la pacienții cu angină stabilă cronică nu a fost stabilit. PCI se poate utiliza pentru tratamentul stenozelor coronare, precum și pentru stenozele produse la nivelul grefelor de bypass (în cazul pacienților cu angină recurentă după CABG).

Riscuri asociate

Când stenozele coronariene sunt limitate și simetrice, două și chiar trei vase pot fi dilatate secvențial. Totuși, selectarea cazurilor este esențială pentru a evita complicațiile, reprezentate de tromboză sau disecție ce conduc la ocluzie vasculară, ischemie necontrolată sau insuficiență ventriculară (Cap. 36). Pentru a scădea riscul de tromboză coronariană se administrează aspirină, clopidogrel sau un medicament cu acțiune antitrombinică directă. Stenoza trunchiului arterei coronare stângi este considerată în general contraindicație pentru PCI; acești pacienți ar trebui tratați cu CABG. Rareori, când riscul chirurgical este foarte mare, PCI poate fi luată în considerare pentru dilatația trunchiului arterei coronare stângi, însă o astfel de procedură ar trebui efectuată numai de către un investigator cu experiență; este important faptul că în folosirea pe plan internațional a acestei abordări există diferențe regionale.

Eficacitate

Obiectivul primar, adică dilatație adecvată (creșterea diametrului luminal cu > 20% și obstrucție luminală reziduală < 50%) și ameliorarea anginei, este atins în > 95% din cazuri. La pacienți tratați cu PCI și montare de stent metalic simplu, în următoarele 6 luni rata de stenoză recurentă a vaselor dilatate este aproximativ 20%, iar incidența anginei recurente este 10%. Restenozarea este mai frecventă la pacienții cu diabet zaharat, artere de calibru mic, dilatație incompletă a stenozei, ocluzie vasculară, obstrucție a grefelor venoase, dilatație a coronarei descendente anterioare sau stenoză asociată cu tromboză. În cazul pacienților cu grefe venoase, succesul procedurii crește dacă se folosesc dispozitive de captură sau filtre care previn embolia, ischemia și infarctul.

După implantarea unui stent metalic simplu se obișnuiește în practica clinică să se administreze aspirină indefinit și clopidogrel timp de 1-3 luni. Deși aspirina și clopidogrelul (un medicament antiplachetar) contribuie la prevenirea trombozei coronariene în timpul și imediat după PCI cu montare de stent, nu există dovezi că aceste medicamente reduc incidența episoadelor de restenoză. Folosirea unor stenturi farmacologic-active, care eliberează local medicamente antiproliferative (de exemplu, rapamicină, paclitaxel) poate reduce aproape complet rata de restenoză la nivelul stentului și la marginile acestuia. Progresele făcute în ceea ce privește PCI, în special disponibilitatea stenturilor farmacologic-active, au extins semnificativ folosirea acestei opțiuni de revascularizare la pacienții cu boală cardiacă ischemică. Însă trebuie reținut că întârzierea vindecării endoteliale în regiunea stentului extinde și perioada în care pacientul este la risc pentru tromboză subacută de stent. Recomandările curente sunt de a administra aspirină indefinit și clopidogrel zilnic cel puțin un an după implantarea unui stent farmacologic-activ. Dacă apar situații care impun întreruperea temporară a tratamentului antiplachetar, circumstanțele clinice ar trebui reevaluate în colaborare cu medicul care a efectuat PCI și ar trebui pus la punct un plan de minimizare a riscului de tromboză tardivă de stent. Principiul unui astfel de plan este că tratamentul antiplachetar ar trebui întrerupt pentru cel mai scurt interval de timp posibil.

...ția PCI ameliorează angina în > 95% dintre cazuri și s-a dovedit că metoda este mai eficace decât tratamentul medicamentos efectuat timp de până la 2 ani. Peste jumătate din pacienții cu ischemie cardiacă simptomatică, ce necesită revascularizare, pot fi tratați inițial prin PCI. Metoda este mai puțin invazivă și mai ieftină decât CABG, necesită de obicei numai 1-2 zile de spitalizare și permite realizarea de economii legate de costurile inițiale ale tratamentului. De asemenea, metoda permite reluarea mai rapidă a activității profesionale și a unui stil de viață activ. Totuși, acest beneficiu economic scade în timp, deoarece sunt necesare vizite de monitorizare mai dese și uneori procedura trebuie repetată.

MONTAREA UNUI GREFON DE BYPASS CORONARIAN

Se efectuează anastomoza uneia sau a ambelor artere mamare interne (sau a unei artere radiale) la artera coronară afectată, distal de leziunea obstructivă. În cazul unor alte obstrucții care nu pot fi ocolite folosind o arteră, pentru a stabili o conexiune între aortă și artera coronară distal de leziunea obstructivă respectivă se folosește un segment venos (de obicei din vena safenă).

Deși unele indicații pentru CABG sunt controversate, există totuși o serie de aspecte asupra cărora s-a căzut de acord:

1. Operația este relativ sigură, mortalitatea fiind < 1% în cazul pacienților fără comorbidități severe asociate și funcție normală a ventriculului stâng, când procedura este efectuată de către o echipă chirurgicală cu experiență.
2. Mortalitatea intraoperatorie și postoperatorie crește odată cu severitatea disfuncției ventriculare, prezența și severitatea comorbidităților, vârsta > 80 de ani și experiența chirurgicală insuficientă. Eficacitatea și riscurile CABG variază larg în funcție de alegerea cazurilor și îndemânarea și experiența echipei chirurgicale.
3. Ocluzia grefoanelor *venoase* apare la 10-20% dintre pacienți în primul an postoperatoriu, la aproximativ 2% pe an în următorii 5-7 ani, iar ulterior riscul este 4% pe an. Menținerea permeabilității pe termen lung este mult mai mare când se folosește artera mamară internă sau artera radială, în comparație cu segmentele de venă safenă. La pacienții cu obstrucție de arteră coronară descendentă anterioară, supraviețuirea este mai bună când bypassul coronarian se realizează cu artera mamară internă și nu cu un segment de venă safenă. Permeabilitatea grefonului și prognosticul sunt ameliorate de tratamentul meticulos al factorilor de risc, în special al dislipidemiei.
4. După revascularizare completă, angina dispare sau este mult redusă în aproximativ 90% dintre cazuri. Deși acest efect se asociază de obicei cu permeabilitatea grefonului și restaurarea fluxului sangvin, este posibil ca durerea să fie ameliorată din cauza infarctării segmentului ischemic, sau prin efect placebo. În decurs de 3 ani, angina reapare la aproximativ un sfert din pacienți, însă rareori devine severă.
5. Operația crește supraviețuirea la pacienții cu stenoză a trunchiului coronarei stângi, precum și la pacienții cu boală trivasculară sau bivasculară și obstrucție semnificativă a segmentului proximal al arterei descendente anterioare. Beneficiul de supraviețuire este mai mare la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă (fracție de ejecție < 50%). Supraviețuirea *pare* a fi crescută la următoarele categorii de pacienți: (1) cei cu boală coronariană obstructivă care au supraviețuit unui stop cardiac sau unui episod de tahicardie ventriculară susținută; (2) cei care au mai fost operați prin CABG și care au stenoze multiple de grefon venos, în special dacă acesta este implantat la nivelul arterei coronare descendente anterioare; (3) cei cu stenoză recurentă apărută după PCI și risc înalt determinat prin metode neinvazive de evaluare.
6. Efectuarea CABG pe cale minim invazivă, prin toracotomie de mici dimensiuni și/sau tratament chirurgical „off-pump surgery" poate reduce morbiditatea și poate scurta convalescența la pacienți selectați, însă nu pare a diminua semnificativ riscul postoperatoriu de disfuncție cognitivă.

Indicațiile pentru CABG sunt bazate de obicei pe severitatea simptomelor, anatomia coronariană și funcția ventriculară. Candidatul ideal este un bărbat < 80 de ani, fără alte boli asociate, cu angină severă sau invalidantă care nu poate fi controlată în mod adecvat prin tratament medicamentos (sau pacient care nu poate tolera tratamentul medicamentos și dorește să ducă o viață mai activă) și care are stenoze severe la nivelul a două sau trei artere coronare epicardice, cu semne obiective conform cărora ischemia miocardică este cauza disconfortului toracic. La acești pacienți poate fi anticipat un beneficiu simptomatic marcat. Mortalitatea perioperatorie este crescută în cazul pacienților cu insuficiență cardiacă congestivă și/sau disfuncție VS, vârstă avansată (> 80 de ani), reintervenție chirurgicală, necesitate de operație în urgență și diabet zaharat.

Disfuncția VS poate fi cauzată de prezența unor segmente necontractile sau hipocontractile, viabile sau cu ischemie cronică (miocard hibernant). Din cauza reducerii cronice a fluxului sangvin, aceste segmente miocardice au funcție contractilă atenuată. Efectul poate fi detectat prin evaluare cu radionuclizi a perfuziei și a metabolismului miocardic, PET, CMR, evaluare tardivă cu taliu 201 sau prin ameliorarea tulburărilor funcționale regionale induse prin administrare de dobutamină în doză mică. La acești pacienți revascularizarea ameliorează fluxul sangvin miocardic, poate restaura funcționalitatea și poate crește supraviețuirea.

Decizia de a folosi PCI sau CABG

Mai multe studii clinice randomizate au comparat PCI și CABG la pacienți cu boală coronariană multivasculară la care folosirea oricăreia dintre aceste metode era posibilă din punct de vedere tehnic. Rata de reapariție a anginei pectorale care necesită repetarea angiografiei coronariene și a revascularizării este mai mare când se utilizează PCI. Acest aspect este consecința restenozei segmentului stentat

(o problemă evitată în mare parte prin folosirea stenturilor farmacologic-active) și a apariției unor stenoze noi în alte porțiuni ale vaselor coronare. Montarea unui stent prin PCI tratează numai leziunile responsabile pentru simptomatologia prezentă, în timp ce operația de bypass oferă posibilitatea menținerii fluxului sangvin în ciuda apariției unor leziuni noi proximal de locul anastomozei (**Fig. 33-3**).

Comparația mortalității la pacienții tratați cu CABG vs. PCI este o problemă complexă. Riscul de deces este inițial mai mare la cei tratați prin CABG, dar pe termen mai lung (de exemplu, 5 ani) mortalitatea este mai mică cu CABG decât cu PCI.

Pe baza dovezilor disponibile, în prezent se recomandă ca pacienții cu angină severă în ciuda tratamentului medical să fie luați în considerare pentru revascularizare coronariană. De obicei pacienților cu afectare univasculară sau bivasculară și funcție normală a VS li se recomandă PCI, dacă leziunile sunt potrivite pentru acest tratament (Cap. 36). În cazul pacienților cu boală trivasculară (sau boală bivasculară în care există afectare a segmentului proximal al arterei coronare descendente) și disfuncție globală a VS (FE < 50%) sau diabet zaharat, precum și al celor cu afectare a trunchiului coronarei stângi sau alte leziuni care nu pot fi tratate prin cateterizare, este indicat tratamentul inițial de revascularizare prin CABG.

TRATAMENTE NECONVENȚIONALE PENTRU BOALA CARDIACĂ ISCHEMICĂ

Unii pacienți prezintă angină invalidantă persistentă în ciuda tratamentului medicamentos maximal, iar revascularizarea nu poate fi efectuată (de exemplu, afectare difuză a vaselor mici, în care nu se pot obține beneficii adecvate prin montare de stent sau bypass). În aceste situații ar trebui luate în considerare diverse variante neconvenționale de tratament.

Contrapulsația externă amplificată presupune montarea la nivelul extremităților inferioare a unor manșete pneumatice care să asigure creșterea diastolică și scăderea sistolică a presiunii sangvine, cu scopul de a scădea travaliul cardiac și consumul de oxigen concomitent cu mărirea fluxului sangvin coronarian. Studiile clinice efectuate au dovedit că folosirea regulată ameliorează angina, capacitatea de efort și perfuzia miocardică regională.

Alte opțiuni sunt *revascularizarea transmiocardică cu laser* (pentru a crește fluxul sangvin prin vasele intramiocardice) și diverse abordări experimentale de terapie genică sau cu celule stem.

ISCHEMIA ASIMPTOMATICĂ (SILENȚIOASĂ)

Boala coronariană obstructivă, IM acut și ischemia miocardică tranzitorie sunt frecvent asimptomatice. În cursul monitorizării ECG continue în ambulatoriu, la majoritatea pacienților cu angină cronică stabilă se constată prezența semnelor obiective de ischemie miocardică (subdenivelare a segmentului ST) în cursul episoadelor de disconfort toracic apărute în afara spitalului, însă mulți dintre acești pacienți prezintă un număr și mai mare de episoade de ischemie asimptomatică. În plus, există un număr mare (încă necunoscut) de persoane complet asimptomatice care au ateroscleroză coronariană severă și care prezintă modificări ale segmentului ST în cursul activității. Unii dintre acești pacienți au un prag mai ridicat de apariție a durerii, alții prezintă niveluri mai mari de endorfine, iar în alte situații pacienții suferă de diabet zaharat și prezintă disfuncție autonomă.

Episoadele ischemice frecvente (simptomatice sau asimptomatice) petrecute în cursul vieții cotidiene par să se asocieze cu creșterea riscului de evenimente coronariene severe (deces și IM). În plus, pacienții cu ischemie asimptomatică persistentă după un infarct miocardic au risc crescut de a dezvolta un al doilea eveniment coronarian. Utilizarea pe scară largă a ECG-ului de efort în cursul examinărilor de rutină a condus și la identificarea unor pacienți cu boală

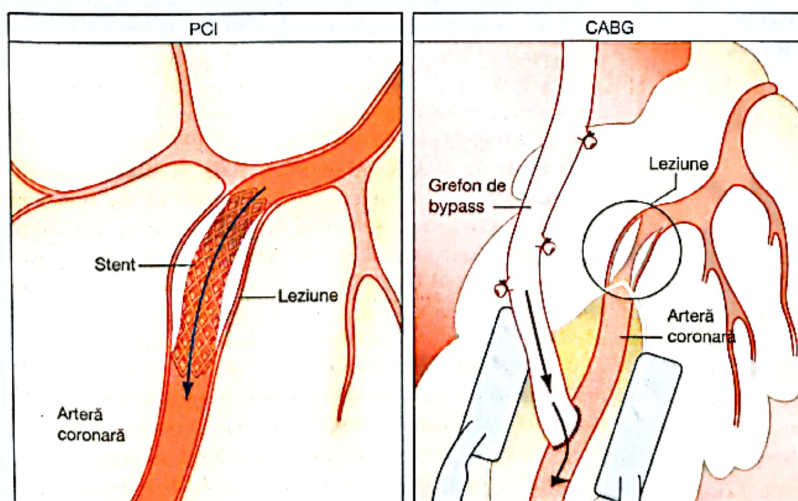


FIGURA 33-3
Diferența de abordare a unei leziuni prin intervenție coronariană percutanată (PCI) sau bypass coronarian (CABG). PCI tratează numai leziunea sau leziunile responsabile pentru dezvoltarea simptomatologiei, pe când CABG este orientată asupra vasului epicardic în general, astfel încât protejează atât față de leziunile responsabile de simptomatologie, cât și față de viitoarele leziuni care pot apărea proximal de inserția grefonului, această diferență putând sta la baza superiorității CABG, cel puțin pe termen mediu, la pacienții cu boală multivasculară.

coronariană asimptomatică nediagnosticată anterior. Studiile longitudinale efectuate au demonstrat creșterea incidenței evenimentelor coronariene la pacienții asimptomatici cu rezultate pozitive la testele de efort.

℞ Tratament: ISCHEMIA ASIMPTOMATICĂ

Tratamentul pacienților cu ischemie asimptomatică trebuie individualizat. În acest sens, medicul trebuie să țină cont de următoarele aspecte: (1) gradul pozitivității testului de stres, în special nivelul activității fizice la care apar semnele ECG de ischemie, extensia și numărul zonelor miocardice ischemice (identificate imagistic) și gradul modificării LVEF (identificat prin ventriculografie cu radionuclizi sau ecocardiografie, efectuate în cursul ischemiei și/sau în cursul efortului fizic); (2) derivațiile ECG în care se înregistrează un răspuns specific (rezultat pozitiv), prognosticul fiind mai rezervat în cazul prezenței modificărilor în derivațiile precordiale anterioare comparativ cu derivațiile inferioare; (3) vârsta, ocupația și starea generală a pacienților.

Majoritatea specialiștilor sunt de acord că un pilot în vârstă de 45 de ani, asimptomatic, cu subdenivelare 0,4 mV a segmentului ST în derivațiile V1-V4, apărută la efort de intensitate mică, ar trebui evaluat prin arteriografie coronariană, în timp ce un pacient sedentar asimptomatic în vârstă de 75 de ani, pensionar, cu subdenivelare ST de 0,1 mV în DII și DIII apărută în cursul efortului fizic maximal, nu necesită evaluare arteriografică. Totuși, pentru majoritatea pacienților, la care situația este mai puțin extremă nu există consens. Pacienții asimptomatici cu ischemie silențioasă, boală coronariană trivasculară și disfuncție VS pot fi considerați candidați adecvați pentru tratament cu CABG.

S-a dovedit că realizarea controlului adecvat al factorilor de risc, în special scăderea lipidelor sangvine (după cum s-a discutat anterior), precum și folosirea aspirinei, a beta-blocantelor și a statinelor contribuie la reducerea evenimentelor coronariene și ameliorează prognosticul atât la pacienții asimptomatici, cât și la cei simptomatici cu ischemie și boală coronariană dovedită. Deși incidența ischemiei asimptomatice poate fi redusă prin tratament cu beta-blocante, blocante ale canalelor de calciu și nitrați cu acțiune prelungită, nu este clar dacă acest obiectiv este necesar sau dezirabil la pacienții care nu au suferit un infarct miocardic.

BIBLIOGRAFIE

ANTMAN E. M. et al.: Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: An update for clinicians: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 115:1634, 2007; http://circ.ahajournals.org/cgi/content/full/115/12/1634.

BHATT D. L. et al.: Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 354:1706, 2006.

BODEN W. E. et al.: Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 356:1503, 2007.

CHAITMAN B. R.: Ranolazine for the treatment of chronic angina and potential use in other cardiovascular conditions. *Circulation* 113:2462, 2006.

CLEEMAN J. I. et al.: Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 285:2486, 2001.

DEFEYTER P. J. et al.: Bypass surgery versus stenting for the treatment of multivessel disease in patients with unstable angina compared with stable angina. *Circulation* 105:2367, 2002.

FRYE R. L. et al.: A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med* 360:2503, 2009.

GIBBONS R. J. et al.: ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1999 Guidelines for the Management of Patients with Chronic Stable Angina), 2002. *http://acc.org/qualityandscience/clinical/guidelines/stable/update_index.htm.*

GOLDSCHMIDT-CLERMONT P. J. et al.: Atherosclerosis 2005: Recent discoveries and novel hypotheses. *Circulation* 112:3348, 2005.

KIM M. C. et al.: Refractory angina pectoris. Mechanism and therapeutic options. *J Am Coll Cardiol* 39:923, 2002

LEE T. H. et al.: Noninvasive tests in patients with stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 344:1840, 2001.

MARASCO S. F. et al.: No improvement in neurocognitive outcomes after off-pump versus on-pump coronary revascularisation: a meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg* 33:961, 2008.

MCQUEEN M. J. et al.: Lipids, lipoproteins, and apolipoproteins as risk markers of myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): a case-control study. *Lancet* 372:224, 2008.

MEGA J. L. et al.: Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med* 360:354, 2009.

MORROW D. et al.: Chronic ischemic heart disease, in *Braunwald's Heart Disease*, 7th ed, D. Zipes et al. (eds). Philadelphia, Saunders, 2005.

MORROW D. et al.: Chronic coronary artery disease, in *Braunwald's Heart Disease*, 8th ed, P. Libby et al. (eds). Philadelphia, Saunders, 2008.

OPIE L. H. et al.: Controversies in stable coronary artery disease. *Lancet* 367:69, 2006.

PRETRE R. et al.: Choice of revascularization strategy for patients with coronary artery disease. *JAMA* 285:992, 2001.

SERRUYS P. W. et al.: Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med* 360:961, 2009.

SMITH S.C. JR. et al.: ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention). American College of Cardiology website. *http://acc.org/qualityandscience/clinical/guidelines/percutaneous/update/index.pdf.*

VAN DEN BRAND M.J.B.M. et al.: The effect of completeness of revascularization on event-free survival at one year in the ARTS trial. *J Am Coll Cardiol* 39:559, 2002.

WEINTRAUB W. S. et al.: Predicting cardiovascular events with coronary calcium scoring. *N Engl J Med* 358:1394, 2008.

CAPITOLUL 34

ANGINA INSTABILĂ ȘI INFARCTUL MIOCARDIC FĂRĂ SUPRADENIVELAREA SEGMENTULUI ST

Christopher P. Cannon ■ Eugene Braunwald

Pacienții cu boală cardiacă ischemică pot fi încadrați în două categorii: pacienți cu boală coronariană cronică (CAD), care de obicei se prezintă cu angină stabilă (Cap. 33) și pacienți cu sindroame coronariene acute (ACS). Această ultimă categorie include, la rândul ei, pacienți cu infarct miocardic (IM) acut cu supradenivelare a segmentului ST (STEMI; Cap. 35) și pacienți cu angină pectorală instabilă (UA) și infarct miocardic fără supradenivelare a segmentului ST (UA/NSTEMI; vezi **Fig. 35-1**). În Statele Unite se înregistrează anual aproximativ 1,3 milioane de internări cu diagnosticul UA/NSTEMI, în comparație cu aproximativ 300 000 de pacienți diagnosticați cu STEMI acut. Incidența relativă a UA/NSTEMI în raport cu STEMI pare a fi în creștere. Aproape jumătate din pacienții cu UA/NSTEMI sunt femei, în timp ce peste trei sferturi dintre pacienții cu STEMI sunt bărbați.

DEFINIȚIE

Diagnosticul de UA este bazat în mare parte pe tabloul clinic. Angina pectorală stabilă se caracterizează prin disconfort toracic sau la nivelul brațului stâng, care nu este întotdeauna descris ca durere, însă care se asociază în mod reproductibil cu efortul fizic sau cu situațiile de stres și se ameliorează după 5-10 minute de repaus și/sau administrare sublinguală de nitroglicerină (Capitolele 4 și 33). UA este definită ca angină pectorală sau disconfort ischemic echivalent în asociere cu cel puțin unul dintre următoarele aspecte: (1) apare în repaus (sau la eforturi minime), având de obicei durată > 10 minute, (2) are intensitate crescută și debut recent (de exemplu, în urmă cu 4-6 săptămâni) și/sau (3) are evoluție crescendo (devine progresiv mai severă, mai prelungită sau cu episoade mai frecvente). Diagnosticul de NSTEMI se stabilește la pacienții cu manifestări clinice de UA care prezintă semne de necroză miocardică, obiectivată prin dozarea biomarkerilor cardiaci.

FIZIOPATOLOGIE

Cauza cea mai frecventă a UA/NSTEMI este reducerea aportului de oxigen și/sau creșterea necesarului miocardic de oxigen în asociere cu prezența unei plăci aterosclerotice coronariene ce produce grade variabile de obstrucție vasculară. Au fost identificate patru procese fiziopatologice care contribuie la apariția UA/NSTEMI: (1) ruperea sau ulcerația plăcii de aterom, cu formarea locală a unui tromb neocluziv (considerată cauza cea mai frecventă) – NSTEMI apare din cauza embolizării în aval a unor agregate plachetare și/sau resturi aterosclerotice; (2) obstrucție dinamică [de exemplu, spasm coronarian, cum se întâmplă în angina variantă Prinzmetal (p. 393)]; (3) ocluzie mecanică progresivă [de exemplu, ateroscleroză coronariană rapid progresivă sau restenoză după intervenție coronariană percutanată (PCI)]; (4) UA secundară asociată cu creșterea necesarului de oxigen și/sau scăderea aportului de oxigen (de exemplu, tahicardie, anemie). Uneori sunt implicate simultan mai multe dintre aceste procese.

Dintre pacienții cu UA/NSTEMI evaluați angiografic, aproximativ 5% au stenoză a trunchiului coronarian stâng, 15% au boală coronariană trivasculară, 30% au boală bivasculară, 40% au afectare univasculară și 10% nu prezintă stenoză coronariană critică; dintre aceștia din urmă, unii au angină variantă Prinzmetal (vezi mai jos). La angiografie, leziunea țintă poate prezenta stenoză excentrică cu margini arcuite sau proeminente și lumen îngust. La angioscopie pot fi observați trombi „albi" (bogați în plachete), spre deosebire de trombii „roșii" întâlniți mai frecvent la pacienții cu STEMI acut. Pacienții cu UA/NSTEMI prezintă adeseori multiple plăci aterosclerotice cu risc crescut de rupere.

PREZENTARE CLINICĂ

Anamneza și examinarea fizică

Semnul clinic caracteristic al UA/NSTEMI este durerea toracică, localizată de obicei în regiunea substernală sau uneori în epigastru și iradiată la nivelul gâtului, al umărului stâng și al brațului stâng (Cap. 4). Acest disconfort este de obicei suficient de sever pentru a fi considerat dureros. Uneori apar „echivalente" anginoase, cum ar fi dispnee și disconfort epigastric, acestea fiind mai frecvente la femei. Examinarea clinică evidențiază un tablou similar cu cel prezent la pacienții cu angină stabilă (Cap. 33) și poate fi normală. Dacă pacientul prezintă ischemie într-o regiune întinsă sau are NSTEMI extins, semnele fizice pot include diaforeză, tegumente reci și umede, tahicardie sinusală, prezența zgomotelor cardiace trei și/sau patru, raluri în bazele pulmonare și uneori hipotensiune arterială, la fel ca în cazul unui STEMI extins.

Electrocardiograma

În funcție de severitatea prezentării clinice, la 30-50% dintre pacienții cu UA se constată subdenivelare a segmentului ST, supradenivelare tranzitorie a segmentului ST și/sau inversia undei T. La pacienții cu manifestări clinice de UA, apariția unei noi denivelări a segmentului ST, chiar și de numai 0,05 mV, este un factor important de prognostic negativ. Modificările undei T prezintă sensibilitate înaltă pentru detectarea ischemiei, însă specificitatea este scăzută, cu excepția situațiilor în care este vorba de inversii profunde, nou apărute (≥ 0,3 mV).

Biomarkerii cardiaci

Pacienții cu UA la care se constată creșterea biomarkerilor de necroză, cum ar fi CK-MB și troponina (un marker de necroză miocardică cu sensibilitate și specificitate mult mai mari), au risc crescut pentru deces sau IM recurent. Creșterea nivelurilor acestor markeri permite diferențierea pacienților cu NSTEMI de cei cu UA. Între gradul creșterii troponinei și mortalitate există o relație de proporționalitate directă. Totuși, la pacienții fără antecedente clare de ischemie miocardică au fost raportate creșteri minore ale troponinei cauzate de insuficiență cardiacă congestivă, miocardită sau embolie pulmonară, sau pur și simplu apărute ca rezultate fals-pozitive. Ca urmare, la pacienții cu diagnostic prealabil incert de ischemie miocardică, mărirea ușoară a nivelului troponinei nu este întotdeauna diagnostică pentru ACS.

EVALUARE DIAGNOSTICĂ

(Vezi și Cap. 4) În Statele Unite, aproximativ 6-7 milioane de oameni se prezintă anual la departamentele de urgență acuzând durere toracică sau alte simptome sugestive pentru ACS. În 20-25% dintre aceste cazuri se stabilește diagnosticul de ACS. Primul pas în evaluarea pacienților cu posibilitatea diagnosticului de UA/NSTEMI este determinarea probabilității ca manifestările clinice să fie cauzate de CAD. Recomandările American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) includ printre factorii asociați cu risc crescut de ACS antecedentele clinice de disconfort ischemic tipic, antecedentele de boală coronariană diagnosticată angiografic, antecedentele de IM, insuficiența cardiacă congestivă, modificările ECG nou apărute sau creșterea biomarkerilor cardiaci. Factori asociați cu risc intermediar de ACS la pacienți cu manifestări clinice ale acestei boli, însă la care nu sunt prezenți factorii de risc enumerați mai sus, sunt: vârsta > 70 ani, genul masculin, diagnosticul de diabet zaharat, diagnostic anterior de boală arterială periferică sau boală cerebrovasculară, sau modificări ECG prezente de mult timp.

Modalități diagnostice

Pentru diagnosticarea UA/NSTEMI, la departamentul de urgență se folosesc patru modalități diagnostice principale: anamneza, electrocardiograma, dozarea markerilor cardiaci și testul de stres. Obiectivele sunt (1) diagnosticarea sau excluderea IM (cu ajutorul markerilor cardiaci), (2) evaluarea ischemiei de repaus (durerea toracică în repaus, înregistrarea repetată sau continuă a traseelor ECG) și (3) evaluarea prezenței CAD semnificative (cu ajutorul testului de stres). Algoritmii tipici de stabilire a diagnosticului încep cu estimarea probabilității ca simptomele prezente să fie cauzate de ischemie. Pacienții cu risc scăzut de ischemie sunt tratați de obicei în baza unui algoritm specific pentru departamentul de urgență (care în unele instituții este implementat într-o „unitate pentru terapia pacienților cu durere toracică" (Fig. 34-1). Evaluarea acestor pacienți include monitorizare clinică pentru detectarea disconfortului ischemic recurent, efectuarea repetată a electrocardiogramei și dozarea markerilor cardiaci (de obicei la prezentare și apoi după 4-6 și 12 ore). Dacă se observă creșterea markerilor cardiaci (CK-MB și/sau troponină) sau modificări ECG, pacientul este internat în spital. Dacă durerea nu reapare și markerii sunt negativi, se trece la testul de stres. Acesta poate fi efectuat chiar și la numai 6 ore de la prezentare, când pacientul este internat, sau în următoarele 72 de ore cu pacientul în ambulatoriu. În majoritatea cazurilor se folosește testul de efort standard la covorul rulant, însă în cazul pacienților cu modificări fixe pe traseele ECG (de exemplu, bloc de ramură stângă) se utilizează evaluarea imagistică de perfuzie sau evaluarea ecocardiografică. Dacă pacientul nu poate merge este preferabil testul de

stres farmacologic. Prin obiectivarea perfuziei miocardice normale, evaluarea imagistică cu sestamibi sau taliu reduce numărul spitalizărilor inutile, deoarece exclude diagnosticul de ischemie acută. Angiografia TC este folosită tot mai frecvent pentru a exclude CAD obstructivă (Cap. 12).

STRATIFICAREA RISCULUI ŞI PROGNOSTIC

Pacienţii diagnosticaţi cu UA/NSTEMI au în primele 30 de zile după stabilirea diagnosticului risc variabil de deces (1-10%) sau infarct miocardic nou/recurent (3-10%). Evaluarea riscului global poate fi realizată cu ajutorul unor sisteme clinice de cuantificare a riscului, cum sunt cele dezvoltate în studiile clinice TIMI (*Thrombolysis in Myocardial Infarction*), care ţin cont de şapte factori de risc independenţi: vârstă ≥ 65 ani, trei sau mai mulţi factori de risc pentru CAD, diagnosticare CAD prin cateterizare, apariţia UA/NSTEMI în cursul tratamentului cu aspirină, mai mult de două episoade anginoase în ultimele 24 ore, deviere ST ≥ 0,5 mm şi creşterea markerilor cardiaci (Fig. 34-2). Alţi factori de risc sunt diabetul zaharat, disfuncţia ventriculară stângă şi creşterea nivelului de creatinină, peptide natriuretice atriale şi proteină C reactivă.

Evaluarea precoce a riscului (în special prin dozarea troponinei, monitorizarea variaţiilor segmentului ST şi/sau folosirea unui sistem de cuantificare a riscului global) este utilă atât pentru a prezice riscul de evenimente cardiace recurente, cât şi pentru a identifica pacienţii care vor beneficia cel mai mult de tratamente antitrombotice cu efect mai puternic decât al heparinei nefracţionate [cum ar fi heparină cu greutate moleculară mică (LMWH) asociată cu inhibitori ai glicoproteinei (GP) IIb/IIIa] sau de implementarea precoce a unei strategii terapeutice invazive. De exemplu, în studiul TACTICS-TIMI 18, strategia invazivă utilizată precoce a redus cu 40% numărul evenimentelor cardiace la pacienţii cu troponină pozitivă, în timp ce la pacienţii la care dozarea troponinei a fost negativă, această strategie nu a adus beneficii suplimentare.

La pacienţii care se prezintă cu UA/NSTEMI, proteina C reactivă (un marker al inflamaţiei vasculare) şi peptida natriuretică tip B (un marker al creşterii tensiunii parietale miocardice) se corelează independent cu creşterea mortalităţii (iar în unele studii, cu numărul evenimentelor cardiace recurente). Dozarea mai multor markeri devine tot mai populară atât pentru a defini mai bine mecanismele fiziopatologice care stau la baza simptomatologiei pacienţilor, cât şi pentru a evalua mai corect riscul individual al pacienţilor.

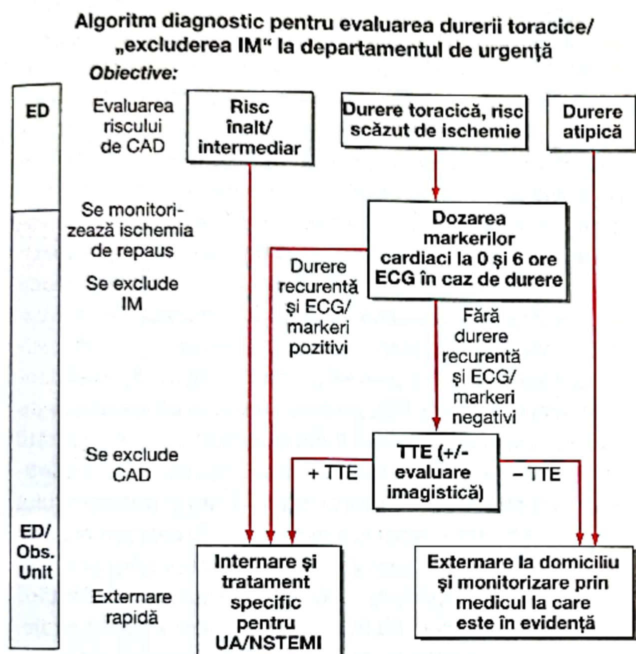


FIGURA 34-1

Evaluarea diagnostică a pacienţilor cu suspiciune de UA/NSTEMI. Primul pas constă în evaluarea riscului de boală coronariană (CAD). Pacienţii cu risc crescut sau intermediar sunt internaţi în spital. Cei la care durerea toracică este în mod clar atipică nu sunt reţinuţi. În cazul pacienţilor cu risc scăzut de ischemie se iniţiază algoritmul diagnostic specific departamentului de urgenţă (ED), aceştia fiind monitorizaţi la pat timp de 6 ore; în caz de reapariţie a disconfortului toracic se face electrocardiogramă cu 12 derivaţii. La prezentare şi după 6 ore se dozează markerii cardiaci (troponină şi CK-MB). Dacă pacientul prezintă durere recurentă, are modificări ale segmentului ST sau aleundei T, sau markerii cardiaci sunt pozitivi, acesta este internat în spital şi tratat pentru UA/NSTEMI. Dacă markerii sunt negativi şi durerea nu reapare, următoarea manevră este testul de efort la covorul rulant, în timp ce evaluarea imagistică este rezervată pentru pacienţii cu electrocardiogramă anormală la prezentare (de exemplu, bloc de ramură stângă sau hipertrofie ventriculară stângă). Dacă rezultatul testului de efort este pozitiv, pacientul este internat; dacă este negativ, pacientul este externat, cu recomandarea de a fi monitorizat de medicul la care este în evidenţă. TTE, test de toleranţă la efort; IM, infarct miocardic. *[Adaptat după C. P. Cannon, E. Braunwald, în Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, 6th ed, E. Braunwald et al. (eds). Philadelphia, Saunders, 2001.]*

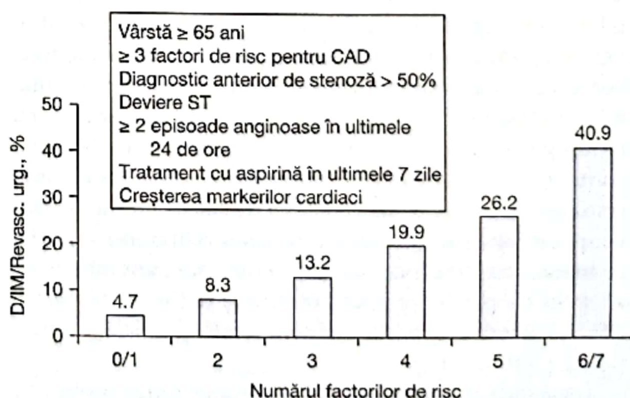


FIGURA 34-2

Scorul de risc TIMI pentru UA/NSTEMI, o modalitate simplă, însă comprehensivă, de identificare a pacienţilor cu risc crescut de deces, infarct miocardic sau cu indicaţie pentru revascularizaţie de urgenţă în primele 14 zile de la prezentare. CAD, boală coronariană. *(Adaptat după Antman şi colab.)*

Tratament: ANGINA INSTABILĂ ȘI INFARCTUL MIOCARDIC FĂRĂ SUPRADENIVELAREA SEGMENTULUI ST

TRATAMENTUL MEDICAMENTOS În cazul pacienților cu UA/NSTEMI se recomandă repaus la pat și monitorizare ECG continuă a deviației segmentului ST și a ritmului cardiac. Monitorizarea în ambulatoriu este permisă dacă pacientul nu prezintă în următoarele 12-24 de ore ischemie recurentă (manifestată prin disconfort sau modificări ECG) sau creșterea biomarkerilor ce indică necroză cardiacă. Terapia medicamentoasă constă în administrarea simultană de agenți antiischemici și antitrombotici.

TRATAMENTUL ANTIISCHEMIC (Tabelul 34-1) Pentru ameliorarea cât mai bună a manifestărilor clinice și prevenirea recurențelor de durere toracică, tratamentul inițial ar trebui să includă repaus la pat, nitrați și beta-blocante.

Nitrații Dacă pacientul prezintă durere ischemică, nitrații ar trebui administrați inițial sublingual sau sub formă de spray bucal (0,3-0,6 mg). Când după administrarea a trei doze la intervale de 5 minute durerea persistă, se recomandă tratament cu nitroglicerină intravenos (5-10 μg/min, folosind un perfuzor din material ce nu interacționează cu medicamentul). Rata de infuzie poate fi crescută cu 10 μg/min la fiecare 3-5 minute, până la ameliorarea simptomelor sau la scăderea presiunii arteriale sistolice < 100 mmHg. După ameliorarea durerii se poate continua tratamentul cu nitrați administrați topic sau oral (Cap. 33), sau acești agenți pot substitui nitroglicerina după ce pacientul nu a mai prezentat durere timp de 12-24 de ore. Singurele contraindicații absolute pentru folosirea nitraților sunt hipotensiunea și tratamentul în ultimele 24 de ore cu sildenafil (Viagra) sau alți agenți din aceeași clasă.

Blocada β-adrenergică Acești agenți reprezintă cealaltă componentă principală a tratamentului pentru UA/NSTEMI. Se recomandă inițierea cu administrare intravenoasă, urmată ulterior de tratament pe cale orală, frecvența cardiacă țintă fiind 50-60 bpm. La pacienții cu manifestări persistente sau recurente după tratament cu nitrați și beta-blocante în doze optime, precum și la cei cu contraindicații pentru beta-blocante, se recomandă administrarea de blocante ale canalelor de calciu care scad frecvența cardiacă (de exemplu, verapamil, diltiazem). Alte clase medicamentoase ce mai pot fi utilizate sunt inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) și inhibitorii HMG-CoA reductazei (statinele), în scopul profilaxiei secundare pe termen lung.

Dacă durerea persistă în ciuda terapiei intravenoase cu nitroglicerină și beta-blocante, se poate administra sulfat de morfină în doze de 1-5 mg intravenos, repetat la intervale de 5-30 minute în funcție de simptomatologie.

TRATAMENTUL ANTITROMBOTIC (Tabelul 34-2) Acesta reprezintă cealaltă componentă terapeutică de bază a tratamentului pentru UA/NSTEMI. Inițial ar trebui început cu aspirină, care inhibă ciclooxigenaza plachetară (Fig. 34-3). Doza inițială folosită în mod curent este 325 mg/zi, iar pentru tratamentul pe termen lung se recomandă doze mai mici (75-162 mg/zi). Studiile de cercetare au pus în evidență „rezistența la aspirină" la 5-10% din pacienți, aceasta fiind mai frecventă la cei tratați cu doze mai mici. Nu există recomandări clare referitoare la evaluarea pacienților sau strategia terapeutică, însă în această situație pare adecvată folosirea unor doze mai mari de aspirină și/sau tratamentul cu tienopiridine (clopidogrel).

Studiul CURE a dovedit că la pacienții cu UA/NSTEMI, atât cu risc cardiovascular scăzut, cât și crescut, medicamentul clopidogrel (o tienopiridină care blochează receptorul plachetar P2Y12 – un receptor pentru adenozină), atunci când este administrat în asociere cu aspirina, scade cu 20% riscul relativ de mortalitate cardiovasculară, IM sau accident vascular cerebral, în comparație cu aspirina singură; singurul inconvenient este creșterea moderată (valoare absolută 1%) a riscului de sângerare severă, în special la pacienții tratați prin bypass coronarian. Alte trei studii au arătat că premedicația cu clopidogrel (doză de încărcare 300 sau 600 mg, apoi 75 mg/zi) ameliorează prognosticul pacienților tratați prin PCI, astfel încât, în recomandările pentru efectuarea PCI, această strategie terapeutică este încadrată la Clasa I, Gradul A din punct de vedere al calității dovezilor medicale ce o susțin (Cap. 36). Beneficiile continuării pe termen lung (aproximativ 1 an) a tratamentului cu clopidogrel în asociere cu aspirină au fost observate atât la pacienții tratați conservator, cât și la cei tratați prin PCI. Această combinație este recomandată tuturor pacienților cu UA/NSTEMI la care nu există un risc excesiv de sângerare.

Există patru opțiuni de tratament anticoagulant suplimentar care pot fi utilizate la pacienții deja tratați cu aspirină și clopidogrel. Elementul principal al terapiei este heparina nefracționată (UFH). Mai multe studii au dovedit că enoxaparina (o heparină cu greutate moleculară mică) este superioară UFH în ceea ce privește reducerea evenimentelor cardiace recurente, în special la pacienții tratați conservator. Fondaparina, un inhibitor al factorului Xa, este echivalentă cu enoxaparina în ceea ce privește eficacitatea precoce, însă riscul de sângerare pare a fi mai mic, astfel încât raportul risc/beneficiu este superior. Totuși, în timpul cateterizării cardiace sau PCI se recomandă utilizarea UFH, LMWH sau a unui inhibitor direct al trombinei (de exemplu, bivalirudină). Date preliminare arată că bivalirudina este echivalentă (atât pentru eficacitate, cât și ca profil de toxicitate) cu UFH și enoxaparina la pacienții tratați cu inhibitori GP IIb/IIIa, însă tratamentul cu bivalirudină singură se asociază cu risc mai mic de sângerare decât combinația dintre heparină și un inhibitor GP IIb/IIIa la pacienți cu UA/NSTEMI tratați prin PCI.

S-a dovedit că pentru tratamentul UA/NSTEMI este eficace și administrarea intravenoasă de inhibitori GP IIb/IIIa. Ca terapie inițială (în momentul primei prezentări la spital) la pacienții cu risc înalt în cazul cărora se intenționează folosirea unui tratament invaziv, agenții inhibitori cu moleculă mică eptifibatide și tirofiban s-au dovedit a aduce beneficii, în timp ce anticorpul monoclonal abciximab nu pare a fi

TABELUL 34-1

MEDICAMENTE FOLOSITE PENTRU TRATAMENTUL MEDICAMENTOS INTENSIV AL PACIENȚILOR CU ANGINĂ INSTABILĂ SAU IM FĂRĂ SUPRADENIVELARE A SEGMENTULUI ST

CATEGORIA TERAPEUTICĂ	SIMPTOMATOLOGIE	SITUAȚII ÎN CARE MEDICAMENTUL TREBUIE EVITAT[a]	DOZE
Nitrați	Se administrează intravenos când simptomele nu se ameliorează complet după administrarea sublinguală a trei tablete de nitroglicerină și inițierea tratamentului cu beta-blocante	Hipotensiune arterială Tratament concomitent cu sildenafil sau alt inhibitor de PDE-5	5-10 µg/min, perfuzie continuă Se titrează până la ameliorarea simptomelor, apariția efectelor secundare (cefalee, hipotensiune arterială cu presiune sangvină sistolică < 90 mmHg sau cu > 30% mai mică decât presiunea arterială medie inițială, la pacienții cu hipertensiune semnificativă); doza maximă este 75-100 µg/min Alternative acceptabile pentru pacienții fără simptome persistente sau refractare sunt nitrații cu administrare topică, orală sau bucală.
Beta-blocante[b]	Angină instabilă	Interval PR (ECG) > 0,24 s Bloc atrioventricular grad 2 sau 3 Frecvență cardiacă < 60 bpm Presiune sangvină < 90 mmHg Stare de șoc Disfuncție ventriculară stângă cu insuficiență cardiacă congestivă Boală reactivă severă a căilor respiratorii	Metoprolol[c] Doze de 5 mg administrate lent (intravenos în 1-2 minute) Se repetă la intervale de 5 minute, până la doza inițială totală de 15 mg După 1-2 ore se începe administrarea orală a 25-50 mg la 6 ore Când se dorește un tratament mai puțin agresiv, dozele inițiale pot fi reduse la 1-2 mg Esmolol[c] Doza de întreținere inițială este 0,1 mg/kg/min intravenos Se crește cu câte 0,05 mg/kg/min la fiecare 10-15 minute, în funcție de valorile presiunii sangvine, până la obținerea răspunsului terapeutic dorit, la apariția reacțiilor adverse sau atingerea dozei de 0,20 mg/kg/min Pentru un efect mai rapid se poate administra inițial o doză de încărcare de 0,5 mg/kg, intravenos lent (2-5 minute)
Blocante ale canalelor de calciu	Pacienți ale căror simptome nu sunt ameliorate după administrarea de nitrați și beta-blocante în doze adecvate sau care nu pot tolera dozele adecvate pentru aceste medicamente, sau pacienți cu angină variantă	Edem pulmonar Semne de insuficiență ventriculară stângă (când se administrează diltiazem sau verapamil)	În funcție de agentul terapeutic specific
Sulfat de morfină	Pacienți ale căror simptome nu se ameliorează după doze adecvate de nitrați sau beta-blocante, sau ale căror simptome reapar sub tratament antiischemic adecvat	Hipotensiune Disfuncție respiratorie Confuzie Obnubilare	2-5 mg intravenos per doză Se poate repeta la intervale de 5-30 minute în funcție de necesități, pentru ameliorarea simptomelor și menținerea confortului pacientului

[a] Pentru toate categoriile de medicamente menționate în acest tabel, alergia sau antecedentele de intoleranță reprezintă contraindicații.
[b] Alegerea agentului specific este mai puțin importantă, ceea ce contează în principal fiind ca pacienții care au indicație să primească această categorie de medicamente. Dacă există probleme legate de intoleranță, determinate de antecedentele de boală pulmonară (în special astm), disfuncție ventriculară stângă, risc de hipotensiune sau bradicardie severă, pentru început ar trebui administrat un agent cu durată scurtă (de exemplu, propranolol, metoprolol) sau ultrascurtă (de exemplu, esmolol) de acțiune. Prezența unui grad minim de wheezing sau istoricul de boală pulmonară cronică obstructivă ar trebui să determine efectuarea unui test terapeutic prin administrarea în doză redusă a unui agent cu durată scurtă de acțiune (de exemplu, metoprolol 2,5 mg iv; metoprolol 12,5 mg oral; sau esmolol 25 µg/kg/min ca doze inițiale) și nu evitarea completă a tratamentului cu beta-blocante.
[c] Metoprololul și esmololul sunt numai două dintre numeroasele beta-blocante care pot fi folosite.
Notă: unele dintre recomandările incluse în acest ghid sugerează folosirea diverselor medicamente pentru alte indicații sau în doze diferite de cele specificate de FDA. Aceste recomandări au fost emise după trecerea în revistă a problemelor legate de indicațiile pentru care nu există aprobare. Acolo unde au fost făcute, recomandările sunt bazate pe rezultatele unor studii clinice mai recente sau pe părerea consensuală a experților.
aPTT, timp parțial de tromboplastină activată; ECG, electrocardiogramă.
Sursă: modificat după E. Braunwald et al: Circulation 1994;90:613–622

TABELUL 34-2

FOLOSIREA CLINICĂ A TERAPIEI ANTITROMBOTICE

Medicamente antiplachetare orale	
Aspirină	Inițial 162-325 mg (preparat non-enteric), apoi 75-162 mg/zi (preparat enteric sau non-enteric)
Clopidogrel (Plavix)	Doză de încărcare 300 mg, apoi 75 mg/zi
Medicamente antiplachetare cu administrare intravenoasă	
Abciximab (ReoPro)	0,25 mg/kg bolus, apoi perfuzie 0,125 μg/kg/min (max. 10 μg/min) timp de 12-24 ore
Eptifibatide (Integrilin)	180 μg/kg bolus, apoi perfuzie 2 μg/kg/min timp de 72-96 ore
Tirofiban (Aggrastat)	0,4 μg/kg/min timp de 30 minute, apoi perfuzie 0,1 μg/kg/min timp de 48-96 ore
Heparine[a]	
Heparină (nefracționată)	Bolus 60-70 U/kg (maximum 5000 U) intravenos apoi perfuzie 12-15 U/kg/oră (inițial maxim 1000 U/oră), reglat astfel încât valoarea PTT să fie 50-70 secunde
Enoxaparină (Lovenox)	1 mg/kg sc q12h; prima doză poate fi precedată de 30 mg iv bolus; când clearance-ul creatininei este <30 ml/min, doza se scade la 1 mg/kg qd
Fondaparină	2,5 mg sc qd
Bivalirudină	Inițial bolus intravenos 0,1 mg/kg și perfuzie 0,25 mg/kg/oră. Înainte de PCI se administrează intravenos bolus o doză suplimentară de 0,5 mg/kg, iar doza perfuzată se crește la 1,75 mg/kg/oră.

[a] Există și alte LMWH în afara celor listate

Notă: iv, intravenos; sc, subcutanat; UFH, heparină nefracționată.

Sursă: modificat după E. Braunwald et al: J Am Coll Cardiol 2000; 36:970-1056.

eficace la pacienții tratați conservator (adică fără angiografie coronariană sau PCI). Totuși, abciximabul este benefic la pacienții cu UA/NSTEMI tratați prin PCI, chiar și la cei cu valori pozitive ale troponinei și la care s-a făcut premedicație cu clopidogrel. Recomandările ACC/AHA precizează că administrarea acestor agenți poate fi inițiată atât la departamentul de urgență, cât și în cursul PCI. La fel ca în cazul tuturor agenților antitrombotici, cea mai importantă reacție adversă a medicamentelor antiplachetare este sângerarea, în special dacă aceste două clase terapeutice se folosesc în asociere. Ca urmare, trebuie făcute eforturi pentru identificarea pacienților cu antecedente hemoragice, în cazul acestora fiind necesară folosirea unui tratament cu potență relativ redusă.

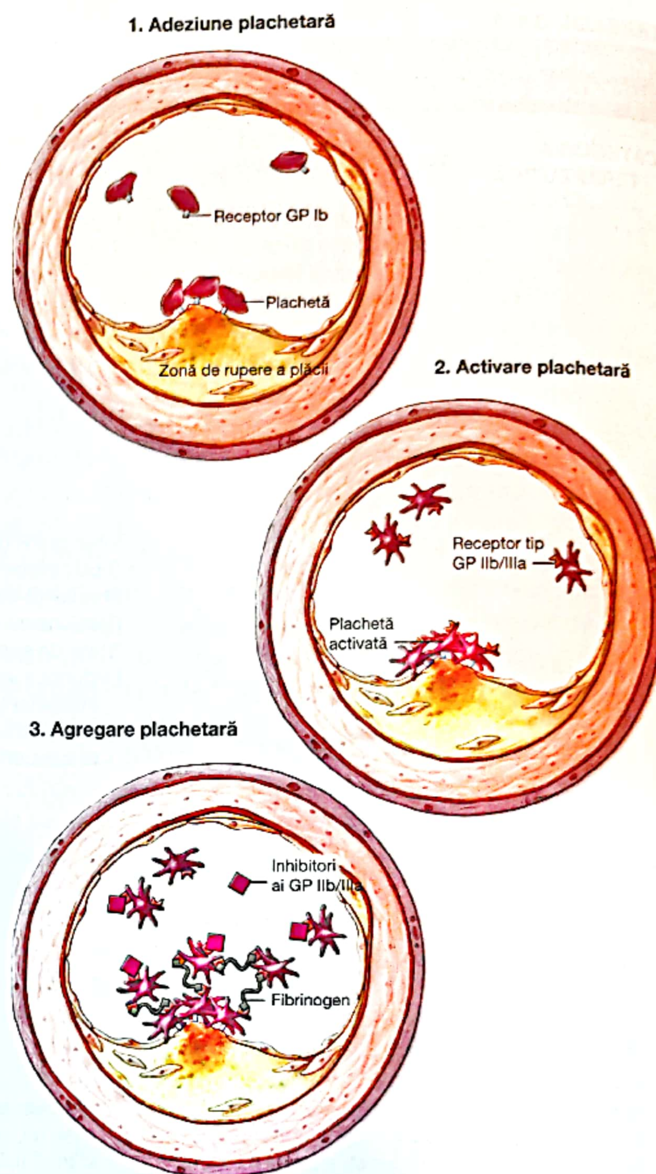


FIGURA 34-3

Plachetele inițiază tromboza în zonele de leziune a plăcii de aterom, unde endoteliul este denudat; adeziunea plachetară se realizează prin intermediul (1) receptorului GP Ib, în asociere cu factorul von Willebrand. În continuare se produce activarea plachetară (2), care conduce la modificarea formei plachetare, degranularea granulelor alfa și granulelor dense, precum și la expresia receptorilor de tip glicoproteină IIb/IIIa pe suprafața plachetară urmată de activarea acestora, astfel încât să poată interacționa cu fibrinogenul. Ultima etapă este agregarea plachetară (3), în care fibrinogenul (sau factorul von Willebrand) se leagă de receptorii GP IIb/IIIa activați. Aspirina (ASA) și clopidogrelul scad activarea plachetară, în timp ce inhibitorii glicoproteinei IIb/IIIa acționează asupra agregării plachetare. GP, glicoproteină. *[Modificat după C. P. Cannon, E. Braunwald, în Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, 8th ed, P. Libby et al. (eds). Philadelphia, Saunders, 2008.]*

TABELUL 34-3

SITUAȚII ÎN CARE FOLOSIREA STRATEGIEI INVAZIVE PRECOCE ARE INDICAȚIE TERAPEUTICĂ DE CLASĂ I[a]

Clasa I: a. indicații
Angină recurentă în repaus sau la un nivel scăzut de activitate, în ciuda tratamentului
Creșterea TnT sau TnI
Subdenivelare nou apărută a segmentului ST
Angină/ischemie recurentă cu simptome de insuficiență cardiacă congestivă, raluri pulmonare și insuficiență mitrală
Test de stres pozitiv
FE < 0,40
Scăderea tensiunii arteriale
TV susținută
PCI efectuată în urmă cu < 6 luni, antecedente de CABG

[a] Oricare dintre aceste situații reprezintă un indicator al riscului cardiovascular înalt.
Abrevieri: TnT, troponină T; TnI, troponină I; FE, fracție de ejecție; TV, tahicardie ventriculară; PCI, intervenție coronariană percutanată; CABG, bypass coronarian.
Sursă: E. Braunwald et al.: Circulation 106:1893, 2002.

STRATEGII INVAZIVE VERSUS TRATAMENT CONSERVATOR Mai multe studii clinice au arătat că la pacienții cu risc înalt (multiplii factori clinici de risc, deviere a segmentului ST și/sau valori pozitive ale biomarkerilor – Tabelul 34-3) beneficiul este mai mare dacă se implementează precoce o strategie terapeutică invazivă. În cadrul acestei strategii, după inițierea tratamentului antiischemic și antitrombotic, arteriografia coronariană se efectuează în primele 48 de ore de la internare, fiind urmată de revascularizare coronariană (prin PCI sau bypass coronarian), în funcție de anatomia vaselor coronare.

La pacienții cu risc scăzut, rezultatele adoptării strategiei invazive sunt similare cu cele obținute cu ajutorul unei strategii conservatoare, care constă în terapie antiischemică și antitrombotică urmată de „monitorizare atentă", cu efectuarea arteriografiei coronariene numai dacă durerea de repaus sau modificările segmentului ST reapar, sau la testul de stres apar semne de ischemie.

TRATAMENTUL PE TERMEN LUNG

Durata lungă a spitalizării reprezintă o oportunitate pentru pacientul cu UA/NSTEMI, deoarece medicul poate controla și optimiza tratamentul medicamentos. Elementul cheie este modificarea factorilor de risc, astfel încât medicul trebuie să îi spună pacientului cât de importante sunt renunțarea la fumat, atingerea unei greutăți corporale optime, respectarea unui program zilnic de activitate fizică și a unei diete adecvate, controlul presiunii sangvine, controlul strict al hiperglicemiei (în cazul pacienților diabetici) și atingerea unor valori optime ale lipidelor sangvine, conform recomandărilor pentru pacienții cu angină stabilă cronică (Cap. 33).

Există cinci clase de medicamente care acționează asupra diferitelor componente ale procesului aterotrombotic, despre care s-a dovedit că aduc beneficii când sunt administrate pe termen lung. Beta-blocantele au efect antiischemic și contribuie la scăderea factorilor declanșatori ai IM. Statinele (în doze mari, de exemplu, atorvastatin 80 mg/zi) și inhibitorii ECA se recomandă pentru stabilizarea pe termen lung a plăcilor de aterom. Tratamentul antiplachetar, folosind timp de cel puțin 9-12 luni asocierea dintre aspirină și clopidogrel și continuând ulterior numai cu aspirină, are rolul de a preveni sau reduce severitatea evenimentelor trombotice care ar putea apărea în caz de rupere a plăcii. Așadar, abordarea multifactorială în ceea ce privește tratamentul medicamentos pe termen lung are rolul de a controla diferitele componente ale aterotrombozei. Când este posibil acest tratament ar trebui început devreme, în prima săptămână de la eveniment.

Studiile observaționale au arătat că pacienții cu UA/NSTEMI considerați la risc înalt, cum sunt femeile, vârstnicii și minoritățile rasiale, beneficiază relativ mai rar de terapii farmacologice și intervenționale cu eficacitate dovedită, consecințele fiind prognosticul mai rezervat și scăderea calității vieții.

ANGINA VARIANTĂ PRINZMETAL

În 1959 Prinzmetal și colab. au descris un sindrom dureros ischemic ce apare în repaus și lipsește de obicei în timpul efortului, care se asociază cu supradenivelare tranzitorie a segmentului ST. Acest sindrom este cauzat de spasmul focal al unei artere coronare epicardice, care conduce la ischemie miocardică severă. Cauza exactă a spasmului nu este clar definită, însă poate avea legătură cu hipercontractilitatea musculaturii netede vasculare indusă de agenți mitogeni cu efect vasoconstrictor, leucotriene sau serotonină. La unii pacienți boala reprezintă o manifestare a unei afecțiuni vasospastice și se asociază cu migrenă, fenomen Raynaud sau astm indus de aspirină.

Manifestări clinice și angiografice

În comparație cu pacienții care prezintă UA secundară aterosclerozei coronariene, pacienții cu angină variantă sunt în general mai tineri și au mai puțini factori de risc coronarian (cu excepția fumatului). Disconfortul anginos este adeseori foarte sever și de obicei nu este caracterizat prin evoluție progresivă pornind de la angină cronică stabilă. În absența ischemiei, examinarea cardiacă este de obicei normală.

În practica clinică, diagnosticul de angină variantă se stabilește în urma detectării *supradenivelării* tranzitorii a segmentului ST în timpul durerii de repaus. Numeroși pacienți prezintă multiple episoade de supradenivelare asimptomatică a segmentului ST (ischemie silențioasă). Când crizele de angină variantă sunt prelungite, se poate constata creșterea ușoară a valorilor CK-MB și troponinei. La pacienții cu

angină variantă testul de efort are valoare limitată, deoarece poate evidenția supradenivelare, subdenivelare sau absența modificărilor segmentului ST.

Semnul distinctiv al anginei Prinzmetal este spasmul coronarian tranzitoriu, ce poate fi obiectivat prin angiografie coronariană. Majoritatea pacienților prezintă plăci aterosclerotice, care de obicei nu produc stenoză critică, la nivelul a cel puțin uneia dintre arterele coronare, iar spasmul este localizat de obicei la o distanță < 1 cm față de placă. Cel mai frecvent este afectată de spasm focal artera coronară dreaptă; fenomenul poate fi prezent în unul sau mai multe segmente ale aceleiași artere, sau poate afecta simultan mai multe artere. Ca factori de provocare folosiți pentru inducția stenozei coronariene focale în scopul stabilirii diagnosticului se utilizează ergonovina, acetilcolina, alte medicamente vasoconstrictoare sau hiperventilația. De asemenea, hiperventilația se folosește în cursul arteriografiei pentru a provoca angină de repaus, supradenivelare a segmentului ST și spasm coronarian.

℞ Tratament: ANGINA VARIANTĂ PRINZMETAL

Agenții terapeutici principali folosiți la pacienții cu angină variantă sunt nitrații și blocantele canalelor de calciu. Administrarea sublinguală sau intravenoasă de nitroglicerină produce ameliorarea rapidă a durerii anginoase, iar nitrații cu acțiune prelungită sunt eficace pentru prevenirea recurențelor. Blocantele canalelor de calciu sunt foarte eficace pentru prevenirea spasmului coronarian specific anginei variante și ar trebui prescrise în dozele maxime tolerate. Diferitele tipuri de medicamente din această clasă au eficacitate similară. Prazosinul, un blocant selectiv al receptorilor α-adrenergici, este util la anumiți pacienți; pe de altă parte, aspirina poate crește severitatea episoadelor ischemice. Răspunsul la beta-blocante este variabil. La pacienții cu angină variantă care au și leziuni obstructive proximale stabile poate fi indicat tratamentul prin revascularizare coronariană.

Prognostic

Numeroși pacienți cu angină Prinzmetal trec printr-o fază acută în care boala are activitate crescută, cu episoade anginoase și evenimente cardiace apărute frecvent în primele 6 luni după prima prezentare. Supraviețuirea la 5 ani este excelentă (aproximativ 90-95%). La pacienții fără obstrucție coronariană sau cu obstrucție ușoară evoluția bolii este mai atenuată decât la cei care prezintă leziuni obstructive severe. În primii 5 ani, până la 20% din pacienți prezintă IM nefatale. Riscul de moarte subită este crescut atunci când în cursul episoadelor de angină variantă apar aritmii cardiace severe. La majoritatea celor care supraviețuiesc după primele 3-6 luni boala se stabilizează, iar odată cu trecerea timpului simptomele și evenimentele cardiace se ameliorează treptat.

BIBLIOGRAFIE

ALEXANDER K. P. et al : Excess dosing of antiplatelet and antithrombin agents in the treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *JAMA* 294:3108, 2005.

ANDERSON J. L. et al.: ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-Elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 116:e148, 2007.

ANTMAN E. M. et al.: The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA* 284:835, 2000.

BRAUNWALD E. et al.: ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST segment elevation myocardial infarction: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Unstable Angina). URL: *http://www.acc.org/qualityandscience/clinical/guidelines/unstable/update_index.htm.*

CANNON C.P., BRAUNWALD E.: Unstable angina, in *Braunwald's Heart Disease*, 8th ed, P. Libby et al. (eds). Philadelphia, Saunders, 2008.

CANNON C.P., BRAUNWALD E.: Unstable angina, in *Braunwald's Heart Disease*, 9th ed, R. Bonow et al. (eds). Philadelphia, Saunders, 2010.

CANNON C.P., BRAUNWALD E. et al.: Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 350:1495, 2004.

CLOPIDOGREL IN UNSTABLE ANGINA TO PREVENT RECURRENT EVENTS TRIAL INVESTIGATORS: Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 345:494, 2001.

GIUGLIANO R. P., BRAUNWALD E.: The year in non-ST segment elevation acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* (in press).

GIUGLIANO R. P., BRAUNWALD E. et al: Early versus delayed, provisional eptifibatide in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 360:2176, 2009.

KASTRATI A. et al.: Abciximab in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention after clopidogrel pretreatment: The ISAR-REACT 2 randomized trial. *JAMA* 295:1531, 2006.

MEHTA S. R. et al.: Routine vs selective invasive strategies in patients with acute coronary syndromes: A collaborative meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 293:2908, 2005.

O'DONOGHUE M. et al.: Early invasive vs. conservative treatment strategies in women and men with unstable angina and non-STsegment elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *JAMA* 300:71, 2008.

WALLENTIN L. T. et al.: Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 361:1045, 2009.

WIVIOTT S. D. et al.: Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 357:2001, 2007.

YUSUF S. et al.: Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 354:1464, 2006.

CAPITOLUL 35

INFARCTUL MIOCARDIC CU SUPRADENIVELAREA SEGMENTULUI ST

Elliott M. Antman ■ Eugene Braunwald

Infarctul miocardic acut (IMA) se numără printre cele mai frecvente diagnostice stabilite la pacienții spitalizați în țările industrializate. În Statele Unite, aproximativ 650 000 de pacienți prezintă un IMA nou diagnosticat și 450 000, IMA recurent în fiecare an. Mortalitatea precoce (în prima lună) asociată cu IMA este aproximativ 30%, peste jumătate dintre aceste decese producându-se înainte ca persoanele afectate să ajungă la spital. Deși mortalitatea după internare a scăzut cu aproximativ 30% în ultimele două decade, aproximativ 1 din fiecare 25 de pacienți care supraviețuiesc spitalizării inițiale decedează în primul an după producerea IMA. În comparație cu pacienții tineri, mortalitatea la pacienții vârstnici (> 75 ani) este de aproximativ patru ori mai mare.

Diagnosticul clinic de lucru, stabilit la prezentarea pacienților cu disconfort ischemic prelungit prezent în repaus este de sindrom coronarian acut (Fig. 35-1). Electrocardiograma cu 12 derivații (ECG) este un instrument esențial pentru diagnosticare și triaj, fiind elementul central al algoritmului terapeutic. Metoda permite diferențierea dintre pacienții cu supradenivelare a segmentului ST și cei fără supradenivelare ST. Pentru a diferenția angina instabilă (AI) de IMA fără supradenivelarea segmentului ST (NSTEMI) și a evalua severitatea IM cu supradenivelarea segmentului ST se utilizează biomarkerii serici cardiaci. În acest capitol este abordat tratamentul pacienților cu STEMI, iar în capitolul 34 se discută despre AI/NSTEMI.

FIZIOPATOLOGIE: ROLUL RUPERII ACUTE A PLĂCII

STEMI se produce de obicei când fluxul sangvin scade brusc după ocluzia trombotică a unei artere coronare afectate anterior de ateroscleroză. Dezvoltarea lentă a unei stenoze coronariene de grad înalt nu conduce în mod tipic la STEMI, deoarece permite dezvoltarea treptată a unei rețele bogate de vase colaterale. În schimb, STEMI apare când la locul unei leziuni vasculare coronariene se formează brusc un tromb. Aceste leziuni sunt cauzate sau facilitate de factori precum fumatul, hipertensiunea arterială și acumularea de lipide. În majoritatea cazurilor, STEMI apare când suprafața plăcii aterosclerotice este întreruptă (astfel încât conținutul plăcii vine în contact cu sângele) și condițiile

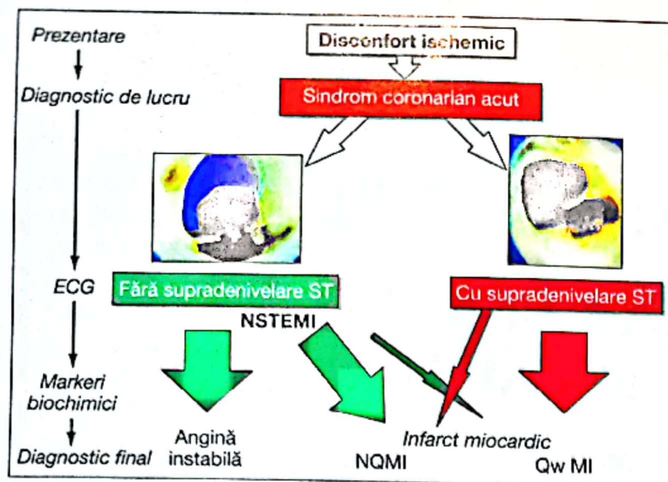


FIGURA 35-1

Sindroamele coronariene acute. În urma producerii unor leziuni ale unei plăci vulnerabile, pacienții dezvoltă disconfort ischemic secundar scăderii fluxului sangvin prin artera coronară epicardică afectată. Reducerea fluxului poate fi cauzată de un tromb complet ocluziv (dreapta) sau care produce ocluzie subtotală (stânga). Pacienții cu disconfort ischemic se pot prezenta cu sau fără supradenivelare a segmentului ST. Dintre pacienții cu supradenivelare a segmentului ST, majoritatea (săgeata roșie groasă) dezvoltă în final unde Q pe ECG (QwMI), în timp ce o minoritate (săgeata roșie subțire) nu dezvoltă unde Q și, conform terminologiei medicale vechi, se consideră a avea IM fără undă Q (NQMI). Pacienții cu supradenivelare ST suferă de angină instabilă sau IM fără supradenivelarea segmentului ST (NSTEMI) (săgețile verzi groase), diferențierea fiind în final realizată pe baza prezenței/absenței markerilor serici cardiaci, cum ar fi CKMB sau troponina cardiacă. Majoritatea pacienților cu NSTEMI nu dezvoltă unde Q pe ECG; câțiva dintre aceștia dezvoltă QwMI (săgeata verde subțire). *(Adaptat după C. W. Hamm et al.: Lancet 358:1533, 2001, și M. J. Davies: Heart 83:361, 2000; cu permisiunea BMJ Publishing Group.)*

(locale sau sistemice) favorizează trombogeneza. La locul leziunii se formează un tromb mural, iar ulterior se produce ocluzia arterei coronare afectate. Studiile histologice arată că riscul de rupere este maxim în cazul plăcilor cu centru lipidic bine dezvoltat și capsulă fibroasă subțire (Cap. 30). După formarea inițială a unui monostrat plachetar la locul leziunii, diverși agoniști (colagen, ADP, epinefrină, serotonină) stimulează activarea plachetară. Ulterior se eliberează local tromboxan A2 (un agent vasoconstrictor cu efect local intens), activarea plachetară se accentuează și apare un grad variabil de rezistență la fibrinoliză.

Alături de sinteza tromboxanului A2, activarea plachetară realizată de agoniști conduce la modificări conformaționale ale receptorului glicoproteic IIB/IIIa. Convertit la forma funcțională, acest receptor prezintă afinitate înaltă pentru anumite secvențe de aminoacizi regăsite în proteine adezive solubile (numite și integrine), cum este fibrinogenul. Deoarece fibrinogenul este o moleculă multivalentă, acesta poate veni în contact simultan cu mai multe plachete, consecința fiind agregarea plachetară.

Cascada coagulării este activată după expunerea factorului tisular în urma leziunii plăcii. Sunt activați factorii VII și X, iar în final se ajunge la conversia protrombinei în trombină, care la rândul ei convertește fibrinogenul în fibrină. Trombina solubilă și cea atașată cheagului participă la o reacție de autoamplificare ce duce la activarea suplimentară a cascadei coagulării. În final, artera coronară afectată devine obstruată de un tromb bogat în agregate plachetare și benzi de fibrină.

Rareori, STEMI poate fi cauzat de ocluzia arterei coronare produsă de emboli coronarieni, anomalii congenitale, spasm coronarian sau diverse afecțiuni sistemice (în special inflamatorii). Extensia leziunilor miocardice cauzate de ocluzia coronariană depinde de (1) teritoriul irigat de vasul afectat, (2) severitatea ocluziei (totală sau subtotală), (3) durata ocluziei coronariene, (4) cantitatea de sânge asigurată țesutului afectat prin vasele colaterale, (5) cererea de oxigen a miocardului al cărui aport sangvin a fost limitat brusc, (6) factorii nativi care pot produce liza precoce spontană a trombului oclusiv și (7) suficiența perfuziei miocardice la nivelul zonei de infarct după restaurarea fluxului sangvin în artera coronară epicardică afectată.

Pacienții cu risc crescut de STEMI sunt cei cu multipli factori de risc coronarian (Cap. 30) și cei cu angină instabilă (Cap. 34). Afecțiuni mai rar întâlnite care predispun la STEMI sunt hipercoagulabilitatea, bolile vasculare de colagen, abuzul de cocaină și prezența intracardiacă a unor trombi sau formațiuni tumorale care produc emboli coronarieni.

PREZENTARE CLINICĂ

În aproximativ jumătate dintre cazurile de STEMI poate fi identificat un factor precipitant, cum ar fi efortul fizic intens, stresul emoțional sau asocierea unei afecțiuni chirurgicale. Deși STEMI poate apărea la orice moment al zilei, au fost identificare variații circadiene care arată o frecvență mai mare a episoadelor dimineața, în primele ore după trezire.

La pacienții cu STEMI durerea este simptomul cel mai frecvent întâlnit. Aceasta are caracter profund și visceral; atribute utilizate frecvent pentru a o descrie sunt greutate, apăsare sau constricție, iar uneori este prezentată ca având caracter de junghi sau arsură (Cap. 4). Caracterul este similar cu al disconfortului cauzat de angina pectorală (Cap. 33), însă de obicei apare în repaus, este mai severă și are durată mai mare. În mod tipic, durerea cuprinde partea centrală a toracelui anterior și/sau epigastrul, iar uneori iradiază la nivelul brațelor. Zone în care iradierea se produce mai rar sunt abdomenul, spatele, mandibula și regiunea cervicală. Principalii factori care conduc la stabilirea greșită a diagnosticului de indigestie sunt localizarea durerii inferior de xifoid și în epigastru, precum și refuzul pacienților de a accepta că pot suferi un atac de cord. Durerea din STEMI poate iradia până în zona occipitală, însă niciodată

nu iradiază inferior de ombilic. Este însoțită frecvent de stare de slăbiciune, sudorație, greață, vărsături, anxietate și senzație de deces iminent. Poate debuta în repaus, iar când debutează în timpul efortului de obicei nu dispare la încetarea activității (spre deosebire de angina pectorală).

Durerea din STEMI poate simula durerea din pericardita acută (Cap. 22), embolia pulmonară, disecția acută de aortă (Cap. 38), costocondrită sau afecțiuni gastrointestinale. Aceste afecțiuni ar trebui luate în considerare în cadrul diagnosticului diferențial. Iradierea sau disconfortul la nivelul trapezului nu sunt întâlnite la pacienții cu STEMI și acest semn este util, deoarece orientează diagnosticul în mod corect către pericardită. *Totuși, nu toți pacienții cu STEMI prezintă durere.* Procentajul cazurilor de STEMI nedureros este mai mare la pacienții cu diabet zaharat și crește cu vârsta. La vârstnici, STEMI se poate prezenta prin dispnee brusc apărută, care poate evolua către edem pulmonar. Alte prezentări mai rar întâlnite, cu sau fără durere, includ pierderea bruscă a stării de conștiență, confuzia, senzația de slăbiciune profundă, apariția unei aritmii, semnele de embolie periferică sau numai scăderea inexplicabilă a presiunii arteriale.

SEMNE FIZICE

Majoritatea pacienților prezintă anxietate și neliniște, încercând fără succes să obțină ameliorarea durerii prin diverse mișcări sau modificarea poziției. Adeseori se constată paloare asociată cu perspirație și tegumente reci. Asocierea dintre durere toracică substernală persistentă > 30 de minute și diaforeză este înalt sugestivă pentru STEMI. Deși mulți pacienți au frecvență cardiacă și presiune sangvină normale în prima oră după producerea STEMI, aproximativ un sfert dintre pacienții cu infarct anterior au manifestări de hiperactivitate a sistemului nervos simpatic (tahicardie și/sau hipertensiune arterială), iar până la jumătate dintre cei cu infarct inferior prezintă semne de hiperactivitate parasimpatică (bradicardie și/sau hipotensiune arterială).

Regiunea precordială nu prezintă de obicei modificări, iar șocul apexian poate fi dificil de palpat. La pacienții cu infarct de perete anterior, în primele zile poate apărea periapexian o pulsație sistolică anormală cauzată de dischinezia miocardului afectat de infarct, iar ulterior aceasta dispare. Alte semne fizice de disfuncție ventriculară sunt prezența zgomotelor cardiace patru și trei, scăderea intensității primului zgomot cardiac și dedublarea paradoxală a celui de-al doilea zgomot cardiac (Cap. 9). Uneori apare un suflu mezosistolic sau telesistolic tranzitoriu localizat apical, cauzat de disfuncția aparatului valvular mitral. În evoluția bolii, dacă examinările fizice sunt frecvente, la mulți pacienți cu STEMI se poate decela frecătură pericardică. Volumul pulsului carotidian este adeseori diminuat, ceea ce reflectă scăderea volumului bătaie. În prima săptămână după STEMI temperatura corporală poate crește până la 38°C. Presiunea arterială este variabilă; comparativ cu starea anterioară producerii infarctului, la majoritatea pacienților cu infarct transmural presiunea sistolică scade cu aproximativ 10-15 mmHg.

INVESTIGAȚII PARACLINICE

Infarctul miocardic (IM) evoluează trecând prin următoarele stadii temporale: (1) acut (înainte de ziua 7), (2) vindecare (ziua 7-28) și infarct vindecat (după ziua 29). În momentul evaluării investigațiilor diagnostice pentru STEMI trebuie luată în considerare faza temporală a infarctului. Investigațiile paraclinice cu rol în confirmarea diagnosticului pot fi împărțite în patru grupe: (1) ECG, (2) biomarkeri serici cardiaci, (3) teste imagistice cardiace și (4) factori nespecifici care indică prezența necrozei tisulare și a inflamației.

ELECTROCARDIOGRAMA

Manifestările electrocardiografice ale STEMI sunt descrise în Cap. 11. În stadiul inițial, ocluzia totală a unei artere coronare epicardice produce supradenivelarea segmentului ST. Majoritatea pacienților care se prezintă la început cu supradenivelare a segmentului ST dezvoltă în final unde Q pe ECG (Fig. 35-1; vezi Fig. 11-13). Totuși, undele Q prezente în derivațiile ce corespund zonei de infarct pot avea amplitudine variabilă și uneori apar numai tranzitoriu, în funcție de gradul reperfuziei miocardului ischemic și restaurarea în timp a potențialelor transmembranare. Un mic număr dintre pacienții care inițial prezintă supradenivelare a segmentului ST nu vor dezvolta unde Q dacă trombul obstructiv nu produce ocluzie totală, obstrucția este tranzitorie sau este prezentă o rețea bogată de vase colaterale. La pacienții care se prezintă cu disconfort ischemic și fără supradenivelare ST, la care este detectată creșterea unui biomarker seric de necroză cardiacă (vezi mai jos), în final este stabilit diagnosticul de NSTEMI (Fig. 35-1). Rareori, unii pacienți care inițial nu prezintă supradenivelare ST pot dezvolta IM cu undă Q. În trecut se considera că IM transmural este prezent dacă pe ECG se observă unde Q sau absența undelor R, pe când dacă ECG-ul arată numai modificări tranzitorii ale segmentului ST și undei T este vorba de IM nontransmural. Totuși, corelațiile dintre electrocardiografie și patologie sunt departe de a fi perfecte și termeni precum *IM cu undă Q*, *IM fără undă Q*, *IM transmural* și *IM nontransmural* au fost înlocuiți cu STEMI și NSTEMI (Fig. 35-1).

BIOMARKERII SERICI CARDIACI

În caz de STEMI, miocardul necrozat eliberează anumite proteine numite biomarkeri serici cardiaci. Rata de eliberare a proteinelor specifice diferă în funcție de localizarea intracelulară, greutatea moleculară și intensitatea fluxului sangvin și limfatic local. Biomarkerii cardiaci devin detectabili în sângele periferic atunci când capacitatea limfaticelor cardiace de a epura interstițiul zonei de infarct este depășită,

iar excesul ajunge în circulația venoasă. Evoluția temporală a concentrațiilor diferitelor proteine are importanță diagnostică, însă strategiile de reperfuzie utilizate în prezent necesită stabilirea unei decizii (bazate în principal pe asocierea semnelor clinice cu modificările ECG) înainte de obținerea rezultatelor analizelor sangvine. În prezent există metode rapide de evaluare a markerilor serici cardiaci, care se folosesc la patul bolnavului și pot facilita deciziile terapeutice, în special la pacienții în cazul cărora evaluarea ECG nu stabilește un diagnostic clar.

Troponinele cardiace specifice (cTnT și cTnI) au secvențe de aminoacizi diferite de cele ale izoformelor prezente în țesutul muscular scheletic. Aceste diferențe permit dezvoltarea unor metode cantitative de dozare a cTnT și cTnI, care presupun utilizarea unor anticorpi monoclonali cu specificitate înaltă. Dozarea cTnT sau cTnI are utilitate diagnostică foarte mare, deoarece cTnT și cTnI nu sunt în mod normal detectabile în sângele persoanelor sănătoase și cresc după STEMI la valori > 20 ori mai mari decât limita maximă a normalului (cea mai mare valoare întâlnită după evaluarea a 99% din populația de referință, alcătuită din persoane fără IM); aceste proteine reprezintă în prezent markerii biochimici de elecție pentru evaluarea pacienților cu suspiciune de IM (**Fig. 35-2**). Troponinele cardiace au utilitate deosebită când există suspiciune clinică de leziune musculară striată sau IM de mici dimensiuni, care poate fi sub limita de detecție pentru dozarea CK și CKMB, deoarece permit diferențierea dintre AI și NSTEMI. Nivelul cTnI și cTnT poate rămâne crescut timp de 7-10 zile după STEMI.

Creatin-fosfokinaza (CK) crește în primele 4-8 ore și în general revine la normal după 48-72 de ore (Fig. 35-2). Un dezavantaj important al dozării CK este lipsa de specificitate pentru STEMI, deoarece CK poate fi crescută în caz de afecțiuni sau traumatisme musculare, inclusiv injecții intramusculare. Izoenzima MB a CK are avantajul de a nu se găsi în cantități semnificative în țesuturile extracardiace și astfel are specificitate mult mai mare. Totuși, intervențiile chirurgicale cardiace, miocardita și cardioversia electrică induc adeseori creșterea nivelului seric al izoenzimei MB. Valoarea ≥ 2,5 a raportului CKMB/CK este sugestivă (fără a oferi certitudine) pentru infarctul miocardic și permite excluderea unei etiologii musculare scheletice ca sursă a creșterii CKMB.

Pentru diagnosticarea STEMI, în multe spitale se dozează cTnT sau cTnI și nu CKMB, însă oricare dintre aceste investigații rămâne acceptabilă. Dozarea troponinelor și a CKMB în toate momentele la fiecare pacient nu este justificată din punct de vedere al raportului cost/eficacitate.

Deși este stabilit că nivelul cantitativ al proteinelor eliberate se corelează cu volumul infarctului, între concentrația maximă și dimensiunile zonei de infarct există numai o corelație slabă. Repermeabilizarea arterei coronare afectate (spontan sau prin metode mecanice ori farmacologice) în primele ore după producerea STEMI conduce la atingerea mai precoce (după 8-12 ore de la reperfuzie) a unei valori maxime relativ ridicate a biomarkerilor serici cardiaci (Fig. 35-2), deoarece epurarea rapidă a acestor proteine din

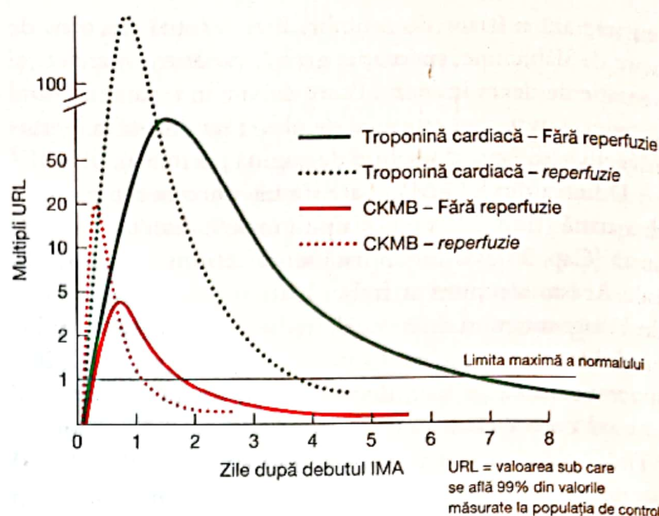


FIGURA 35-2

Biomarkeri cardiaci tipici utilizați pentru evaluarea pacienților cu STEMI sunt izoenzima MB a CK (CKMB) și troponinele cardiace specifice. Linia orizontală de culoare neagră corespunde limitei maxime a normalului (URL) pentru biomarkerii cardiaci. Cinetica eliberării CKMB și a troponinelor cardiace la pacienții în cazul cărora nu se realizează reperfuzia sunt reprezentate prin linia verde continuă și liniile roșii, unitățile de măsură fiind multipli ai URL. În caz de reperfuzie, care corespunde liniilor punctate de culoare verde și roșie, biomarkerii cardiaci sunt detectați mai devreme, ating valori maxime mai mari și scad mai rapid, astfel încât aria de sub curbă și volumul zonei de infarct sunt mai mici. *(Adaptat după J. S. Alpert et al.: J Am Coll Cardiol 36:959, 2000, și A. H. Wu et al : Clin Chem 45:1104, 1999.)*

interstițiul zonei de infarct depășește capacitatea de clearance a sistemului limfatic.

Reacția nespecifică la leziunea miocardică este leucocitoza cu neutrofilie, care apare în decurs de câteva ore după debutul durerii și persistă 3-7 zile; numărul globulelor albe ajunge adeseori la 12 000-15 000/μl. Viteza de sedimentare a hematiilor crește mai lent decât numărul globulelor albe, atingând punctul maxim în prima săptămână și uneori rămânând crescută timp de 1-2 săptămâni.

EVALUAREA IMAGISTICĂ A CORDULUI

Ecografia bidimensională (Cap. 12) evidențiază aproape întotdeauna anomalii de motilitate cardiacă. Deși la ecocardiografie STEMI acut nu poate fi diferențiat de o cicatrice miocardică veche sau de ischemia acută severă, aplicabilitatea facilă și siguranța procedurii au condus la folosirea ei preferențială în cadrul departamentelor de urgență. Când evaluarea ECG nu este diagnostică pentru STEMI, identificarea precoce a prezenței sau a absenței tulburărilor de motilitate parietală cardiacă folosind ecocardiografia poate ajuta la stabilirea conduitei terapeutice – de exemplu, la luarea deciziei de administrare sau nu a tratamentului

de reperfuzie [de exemplu, fibrinoliză sau intervenţie coronariană percutanată (PCI)]. Estimarea ecocardiografică a funcţiei ventriculare stângi are valoare prognostică; disfuncţia reprezintă o indicaţie de tratament cu inhibitori ai sistemului renină-angiotensină-aldosteron. De asemenea, cu ajutorul ecocardiografiei se poate identifica infarctul de ventricul drept, anevrismul ventricular, revărsatul pericardic şi prezenţa unui tromb în ventriculul stâng. În plus, ecocardiografia Doppler este utilă pentru detectarea şi evaluarea cantitativă a defectului septal ventricular şi a insuficienţei mitrale, două complicaţii severe ale STEMI.

Pentru evaluarea pacienţilor cu suspiciune de STEMI sunt disponibile mai multe *tehnici imagistice cu radionuclizi* (Cap. 12). Acestea se utilizează totuşi mai rar decât ecocardiografia, deoarece sunt mai dificile şi în multe circumstanţe clinice sunt lipsite de sensibilitate şi specificitate adecvată. Evaluarea imagistică a perfuziei miocardice folosind ^{201}Tl sau ^{99m}Tc-sestamibi, care sunt distribuite proporţional cu fluxul sangvin miocardic şi se concentrează în miocardul viabil (Cap. 33), evidenţiază un defect („zonă rece“) la majoritatea pacienţilor în primele ore după dezvoltarea unui infarct transmural. Deşi evaluarea de perfuzie are sensibilitate foarte mare, aceasta nu permite diferenţierea infarctelor acute de cicatricele prezente în mod cronic şi astfel nu are specificitate suficientă pentru diagnosticarea IM acut. Ventriculografia cu radionuclizi, realizată folosind eritrocite marcate cu ^{99m}Tc, evidenţiază frecvent la pacienţii cu STEMI tulburări de motilitate parietală şi scăderea fracţiei de ejecţie a ventriculului stâng. Deşi are valoare pentru evaluarea consecinţelor hemodinamice ale infarctului şi contribuie la stabilirea diagnosticului de infarct ventricular drept (când fracţia de ejecţie a ventriculului drept este scăzută), această tehnică este nespecifică şi evidenţiază modificări în multe alte afecţiuni cardiace.

Infarctul miocardic poate fi detectat cu acurateţe folosind imagistica prin rezonanţă magnetică cu rezoluţie înaltă a cordului (Cap. 12), aplicând o tehnică numită accentuare tardivă. Imaginile sunt achiziţionate la 10 minute după administrarea substanţei de contrast (gadoliniu). Din moment ce gadoliniul pătrunde dificil în miocardul normal, unde miocitele sunt strâns comasate, iar în regiunea intercelulară expandată a zonei de infarct acesta ajunge relativ uşor, la acest nivel se observă o zonă de semnal intens care contrastează clar cu regiunile întunecate ce corespund miocardului normal.

TRATAMENTUL INIŢIAL

ÎNGRIJIREA ÎNAINTE DE INTERNARE

La pacienţii cu STEMI prognosticul depinde în mare parte de apariţia a două clase generale de complicaţii: (1) complicaţii electrice (aritmii) şi (2) complicaţii mecanice („insuficienţă de pompă“). Majoritatea deceselor produse în afara spitalului sunt cauzate de apariţia bruscă a fibrilaţiei ventriculare. Cele mai multe dintre decesele cauzate de fibrilaţia ventriculară se produc în primele 24 ore de la debutul simptomelor, iar dintre acestea peste jumătate apar în cursul primei ore. Ca urmare, elementele majore ale îngrijirii prespitaliceşti a pacienţilor cu suspiciune de STEMI includ (1) recunoaşterea simptomelor de către pacient şi apelarea rapidă la medic; (2) sosirea rapidă a unei echipe medicale de urgenţă, capabilă să realizeze manevre de resuscitare, inclusiv defibrilare; (3) transportul imediat al pacientului la un spital unde în mod continuu există medici şi asistenţi medicali capabili să trateze aritmiile şi să asigure manevrele avansate de susţinere a vieţii; şi (4) implementarea cât mai rapidă a terapiei de reperfuzie (**Fig. 35-3**). Cea mai mare întârziere apare de obicei nu în timpul transportului la spital, ci între momentul apariţiei durerii şi decizia pacientului de a cere asistenţă medicală. Acest interval poate fi redus cel mai bine prin educaţie publică în legătură cu semnificaţia disconfortului toracic şi importanţa consultului medical precoce. Vizitele regulate la cabinetul medical efectuate de pacienţii cu risc crescut pentru boală cardiacă ischemică sunt momente importante în care educaţia pacientului poate fi realizată de către medic, care ar trebui să treacă în revistă simptomele STEMI şi să contureze un plan adecvat de acţiune în caz de urgenţă.

Din ce în ce mai frecvent se întâmplă ca monitorizarea şi tratamentul să fie iniţiate de personalul calificat al ambulanţei, fapt care reduce şi mai mult durata dintre debutul infarctului şi iniţierea tratamentului adecvat. Elementele necesare pentru iniţierea fibrinolizei înainte de ajungerea la spital includ capacitatea de a transmite rezultatul ECG cu 12 derivaţii în scopul confirmării diagnosticului, prezenţa paramedicilor în ambulanţă, pregătirea specifică a paramedicilor în vederea interpretării traseelor ECG şi administrării tratamentului pentru STEMI şi existenţa unui centru de comandă şi control care să poată autoriza iniţierea tratamentului în teren.

TRATAMENTUL LA DEPARTAMENTUL DE URGENŢĂ

La departamentul de urgenţă, obiectivele tratamentului pacienţilor cu suspiciune de STEMI sunt controlul disconfortului cardiac, identificarea rapidă a pacienţilor candidaţi pentru instituirea de urgenţă a terapiei de reperfuzie, trimiterea pacienţilor cu risc scăzut către secţiile adecvate ale spitalului şi evitarea externărilor incorecte ale pacienţilor cu STEMI. Numeroase aspecte ale tratamentului STEMI sunt iniţiate la departamentul de urgenţă şi ulterior continuate pe parcursul spitalizării.

În cazul suspiciunii de STEMI, *aspirina* este esenţială, aceasta având eficacitate pe întregul spectru al sindroamelor coronariene acute (Fig. 35-1). Inhibiţia rapidă a ciclooxigenazei-1 plachetare, urmată de reducerea nivelului de tromboxan A2, poate fi obţinută prin administrarea orală a unei tablete masticabile de 160-325 mg. Această măsură ar trebui urmată de administrarea orală zilnică a 75-162 mg de aspirină.

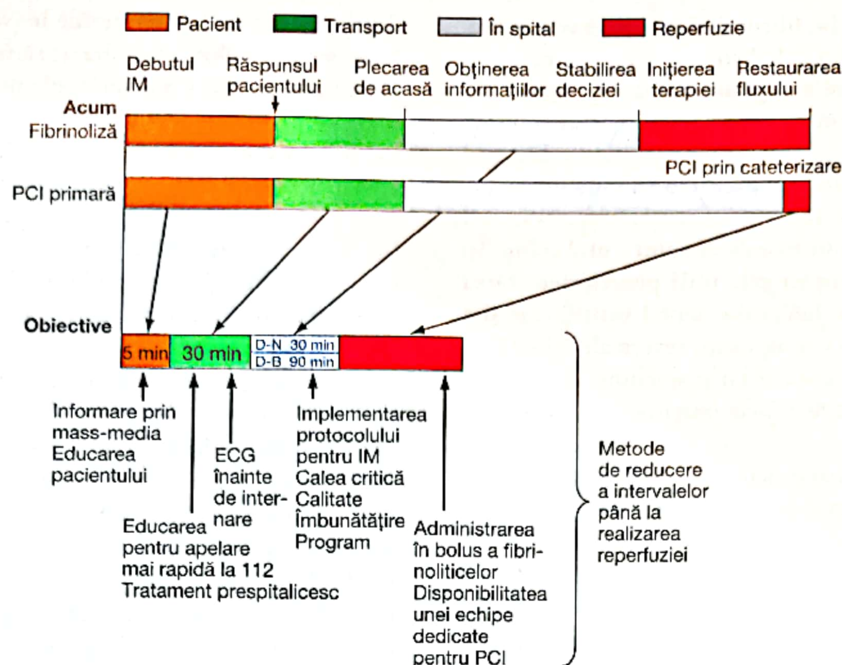


FIGURA 35-3

Componentele majore ale intervalului de timp dintre debutul simptomelor cauzate de STEMI și restaurarea fluxului sangvin prin artera afectată. De la stânga la dreapta sunt reprezentate secvențial intervalele orare în care pacienții recunosc simptomele și cer asistență medicală, se realizează transportul la spital, se stabilește strategia terapeutică, se implementează strategia de reperfuzie și în final se restaurează fluxul sangvin. Durata până la inițierea terapiei fibrinolitice este numită „interval ușă-ac" (D-N); acestuia îi urmează intervalul necesar pentru restaurarea farmacologică a fluxului. Deplasarea pacientului în laboratorul de cateterizare în vederea intervenției coronariene percutanate (PCI) durează mai mult, perioada fiind numită „interval ușă-balon" (D-B), însă restaurarea fluxului prin artera epicardică afectată se realizează mai rapid după PCI. În partea de jos sunt ilustrate diverse metode de reducere a timpului până la reperfuzie, alături de duratele țintă pentru diferitele intervale precizate mai sus. *(Adaptat după C. P. Cannon et al.: J Thromb Thrombol 1:27, 1994.)*

La pacienții cu saturație normală a O_2 arterial, administrarea de oxigen suplimentar nu aduce beneficii, astfel încât nu se justifică. Totuși, în caz de hipoxemie se recomandă ca pe parcursul primelor 6-12 ore după infarct să se administreze O_2 folosind canula nazală sau masca facială (2-4 l/min); ulterior pacientul trebuie reevaluat pentru a determina dacă prelungirea acestui tratament este într-adevăr necesară.

CONTROLUL DISCONFORTULUI

Nitroglicerina poate fi administrată sublingual fără probleme la majoritatea pacienților cu STEMI. Ar trebui administrate maxim trei doze de 0,4 mg, la intervale de aproximativ 5 minute. Pe lângă diminuarea sau abolirea disconfortului toracic, nitroglicerina ar putea reduce necesarul miocardic de oxigen (prin scăderea presarcinii) și crește aportul miocardic de oxigen (prin dilatarea vaselor coronare afectate de infarct sau a vaselor colaterale). La pacienții în cazul cărora răspunsul favorabil obținut inițial cu nitroglicerină sublingual este urmat de reapariția disconfortului toracic, în special dacă se asociază și alte modificări de ischemie evolutivă (cum ar fi persistența deviațiilor de segment ST sau anomaliile undei T), ar trebui luată în considerare folosirea nitroglicerinei intravenos. Nitrații ar trebui evitați la pacienții cu presiune arterială sistolică redusă (< 90 mmHg) sau în cazul cărora există suspiciune clinică de infarct ventricular drept (infarct inferior obiectivat pe ECG, creșterea presiunii venoase jugulare, absența edemului pulmonar și prezența hipotensiunii arteriale sistemice). Nitrații sunt contraindicați la pacienții care în ultimele 24 de ore au luat sildenafil (inhibitor de 5-fosfodiesterază) pentru disfuncție erectilă, deoarece acest medicament potențează efectele hipotensive ale nitraților. Uneori apare o reacție idiosincrazică la nitrați, manifestată prin hipotensiune marcată ce debutează brusc, însă de obicei aceasta poate fi controlată prompt prin administrarea rapidă de atropină intravenos.

Morfina este un analgezic foarte eficace pentru durerea asociată cu STEMI. Totuși, aceasta poate reduce constricția arteriolară și venoasă mediată simpatic, consecința fiind acumularea sângelui în patul venos, cu diminuarea consecutivă a debitului cardiac și a presiunii arteriale. Aceste tulburări hemodinamice răspund de obicei prompt la ridicarea membrelor inferioare, însă la unii pacienți se impune realizarea expansiunii volemice prin administrare intravenoasă de ser fiziologic. Unii pacienți prezintă diaforeză și greață, însă de obicei aceste efecte secundare sunt trecătoare și ulterior sunt înlocuite cu o stare de bine asociată cu ameliorarea

durerii. De asemenea, morfina are efect vagotonic și poate cauza bradicardie sau grade avansate de bloc atrioventricular, în special la pacienții cu infarct posteroinferior. Aceste efecte secundare răspund de obicei la atropină (0,5 mg intravenos). Morfina se administrează de rutină intravenos în doze mici (2-4 mg) repetate (la intervale de 5 minute); administrarea subcutanată a unei cantități mari este în general evitată, deoarece pe această cale absorbția este imprevizibilă.

Administrarea intravenoasă de *beta-blocante* este de asemenea utilă pentru controlul durerii cauzate de STEMI. Aceste medicamente controlează durerea în mod eficace la unii pacienți, probabil prin reducerea necesarului miocardic de O_2, cu ameliorarea consecutivă a ischemiei. Mai important, există dovezi că tratamentul intravenos cu beta-blocante scade riscul de reinfarct și fibrilație ventriculară (vezi mai jos „blocantele receptorilor beta-adrenergici"). Un regim folosit frecvent constă în metoprolol 5 mg la intervale de 2-5 minute pentru maxim 3 doze, cu condiția ca frecvența cardiacă să fie > 60 bpm, presiunea sistolică >100 mmHg, intervalul PR < 0,24 s și ralurile să nu fi urcat >10 cm față de nivelul diafragmului. La 15 minute după ultima doză intravenoasă se inițiază tratamentul oral, la început 50 mg la 6 ore timp de 48 ore și ulterior 100 mg la 12 ore.

Spre deosebire de beta-blocante, blocantele canalelor de calciu nu aduc beneficii în stările acute și există dovezi conform cărora dihidropiridinele cu durată scurtă de acțiune ar putea crește riscul de deces.

STRATEGII TERAPEUTICE

Principalul instrument pentru screeningul pacienților și pentru luarea deciziilor de triaj este electrocardiografia cu 12 derivații. Când se constată supradenivelarea segmentului ST ≥ 2 mm în două derivații precordiale consecutive și ≥ 1 mm în două derivații adiacente ale membrelor, pacientul ar trebui considerat candidat pentru *terapie de reperfuzie* (**Fig. 35-4**). Mai jos se discută despre procesul selectării pacienților pentru fibrinoliză versus PCI (angioplastie sau montare de stent; Cap. 36). Fibrinoliza nu aduce beneficii în absența supradenivelării segmentului ST, iar unele dovezi sugerează chiar un efect negativ.

LIMITAREA VOLUMULUI ZONEI DE INFARCT

Volumul miocardului care se necrozează din cauza ocluziei arterei coronare este determinat și de alți factori în afara localizării obstrucției. Zona centrală a infarctului conține țesut necrotic ireversibil pierdut, însă evoluția miocardului ischemic din jur poate fi ameliorată prin restaurarea precoce a perfuziei coronariene, reducerea consumului miocardic de O_2, prevenirea acumulării produșilor toxici de metabolism și atenuarea efectelor negative ale mediatorilor generați în cadrul leziunii de reperfuzie (de exemplu, supraîncărcarea cu calciu și producția radicalilor liberi de oxigen). La aproximativ o treime dintre pacienții cu STEMI se poate realiza în primele 24 de ore reperfuzia spontană a arterei coronare afectate, cu vindecare mai bună a zonei de infarct. Reperfuzia, farmacologică (prin fibrinoliză) sau prin PCI, accelerează deschiderea arterelor afectate de infarct la pacienții la care în cele din urmă s-ar fi produs fibrinoliza spontană, iar totodată crește marcat numărul pacienților la care se obține restaurarea fluxului sangvin către zona de infarct. Asocierea dintre restaurarea precoce a fluxului sangvin coronarian și ameliorarea perfuziei în zona de infarct conduce la limitarea dimensiunilor infarctului. Protejarea miocardului ischemic prin menținerea unui echilibru optim între consumul și necesarul miocardic de O_2 prin controlul durerii, tratamentul insuficienței cardiace congestive (ICC) și minimizarea tahicardiei și a hipertensiunii arteriale are rolul de a prelungi intervalul în care se poate realiza salvarea miocardului prin strategii de reperfuzie.

Cu excepția aspirinei, la pacienții cu STEMI ar trebui evitați glucocorticoizii și antiinflamatoarele nesteroidiene. Aceste medicamente pot afecta procesul de vindecare și cresc riscul de rupere miocardică, iar utilizarea lor poate conduce la creșterea cicatricei de infarct. Mai mult, tratamentul de acest tip crește rezistența coronariană, existând riscul potențial de reducere a fluxului sangvin către miocardul ischemic.

Intervenția coronariană percutanată primară

(Vezi și Cap. 36) PCI, care de obicei constă în angioplastie asociată sau nu cu montare de stent, fără a fi precedată de fibrinoliză (metodă numită PCI primară), este o modalitate eficace de restaurare a perfuziei coronariene la pacienții cu STEMI atunci când se realizează de urgență, în primele ore după producerea IM. Are avantajul de a putea fi aplicată la pacienții care prezintă contraindicații la terapia fibrinolitică (vezi mai jos) și care din alte puncte de vedere sunt candidați adecvați pentru tratamentul de reperfuzie. Când este realizată de medici cu experiență [≥ 75 de cazuri PCI (nu neapărat primară) anual] în centre medicale specializate (> 36 de cazuri de PCI primară anual), se pare că această metodă este mai eficace decât fibrinoliza în ceea ce privește repermeabilizarea arterelor coronare obstruate și se asociază cu prognostic mai bun atât pe termen scurt, cât și pe termen lung. Comparativ cu fibrinoliza, PCI primară este metoda preferată în general atunci când există incertitudine diagnostică, pacientul prezintă șoc cardiogen, riscul de sângerare este crescut sau simptomele au fost prezente > 2-3 ore (situație în care cheagul este mai bine constituit, astfel încât eficacitatea medicamentelor fibrinolitice scade). Totuși, PCI este o metodă terapeutică care necesită numeroase resurse (personal medical și aparatură), iar aplicabilitatea ei este limitată de disponibilitatea relativ redusă (doar foarte puține spitale au în permanență o echipă capabilă de a realiza această procedură).

Fibrinoliza

Dacă nu există contraindicații (vezi mai jos), tratamentul fibrinolitic ar trebui inițiat (în mod ideal) în primele 30 de minute de la prezentare (adică intervalul ușă-ac să fie ≤ 30 min). Obiectivul principal al fibrinolizei este restaurarea

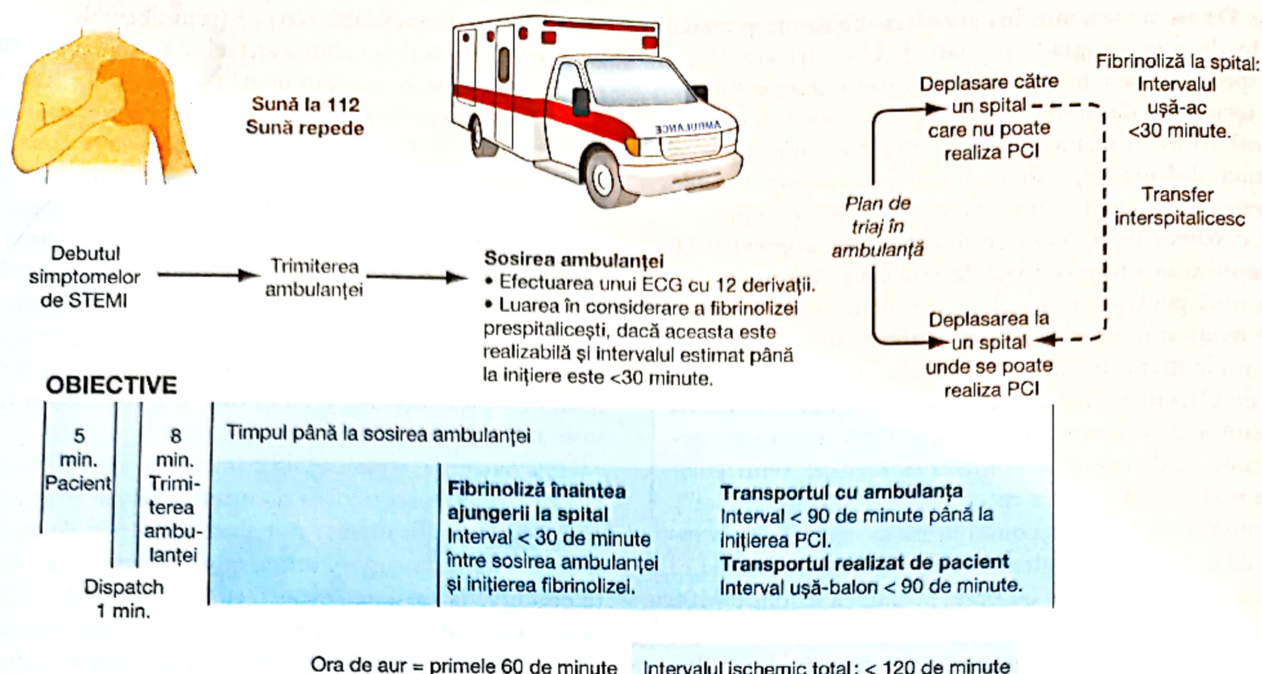


FIGURA 35-4

Opțiuni pentru transportul pacienților cu STEMI și pentru tratamentul inițial de reperfuzie. Pacientul este transportat prin serviciul medical de urgență după ce a apelat 112. Reperfuzia la pacienții cu STEMI se poate realiza pe cale farmacologică (fibrinoliză) sau prin cateterizare (PCI). Implementarea acestor strategii variază în funcție de modalitatea de transport a pacientului și posibilitățile spitalului primitor. Durata transportului la spital variază de la un caz la altul, însă obiectivul este menținerea timpului total de ischemie < 120 de minute. Există trei posibilități. (1) Dacă serviciul de ambulanță are posibilitatea realizării fibrinolizei și pacientul are indicație pentru acest tratament, fibrinoliza ar trebui inițiată înainte de ajungerea la spital, în primele 30 de minute de la contactul cu pacientul. (2) Dacă serviciul de ambulanță nu are capacitatea de a realiza fibrinoliza înainte de ajungerea la spital, iar pacientul este transportat la un spital în care nu se poate realiza PCI, intervalul ușă-ac ar trebui să fie < 30 de minute pentru pacienții cu indicație de fibrinoliză. (3) Dacă serviciul de ambulanță nu are capacitatea de a realiza fibrinoliza înainte de ajungerea la spital, iar pacientul este transportat la un spital unde ar putea beneficia de PCI, intervalul ușă-balon ar trebui să fie < 90 de minute. *Transferul interspitalicesc*. De asemenea, este adecvat să se ia în considerare transferul de urgență către un spital unde se poate asigura revascularizarea mecanică, în următoarele situații: (1) există contraindicație la fibrinoliză; (2) PCI poate fi inițiată prompt (în primele 90 de minute după prezentarea pacientului la primul spital sau în decurs de 60 de minute comparativ cu momentul postulat al inițierii fibrinolizei la primul spital); (3) s-a realizat fibrinoliza, însă fără succes (în această situație este indicată PCI de salvare). Transferul interspitalicesc realizat într-un timp ulterior, când nu există urgență, poate fi luat în considerare în cazul pacienților care prezintă ischemie recurentă. Transportul asigurat chiar de pacient. Această formă de transport nu este recomandată. Dacă pacientul ajunge la un spital unde nu se poate realiza PCI, intervalul ușă-ac ar trebui să fie < 30 de minute. În cazul ajungerii la un spital unde se poate face PCI, intervalul ușă-balon ar trebui să fie < 90 de minute. Opțiunile terapeutice și intervalele recomandate după sosirea la spital sunt similare. *[Reprodus cu permisiunea Antman et al.: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients with Acute Myocardial Infarction). Disponibil la www.acc.org/clinical/guidelines/stemi/index.pdf.]*

cât mai rapidă a permeabilității coronariene. Pentru tratamentul pacienților cu STEMI, în Statele Unite FDA a aprobat următorii agenți fibrinolitici: activatorul tisular al plasminogenului (tPA), streptokinaza, tenecteplaza (TNK) și reteplaza (rPA). Toate aceste medicamente acționează rapid prin conversia plasminogenului în plasmină, care ulterior lizează trombii de fibrină. Deși inițial s-a realizat o diferențiere între agenții cu specificitate crescută pentru fibrină, cum ar fi tPA, și agenții nespecifici, cum ar fi streptokinaza, în prezent se consideră că aceste diferențe sunt doar relative și un grad variabil de fibrinoliză sistemică se produce inclusiv cu agenții din prima categorie. TNK și rPA sunt numite și fibrinolitice de bolus, deoarece administrarea acestora nu necesită perfuzie prelungită.

După evaluarea angiografică, fluxul sangvin la nivelul arterei coronare afectate este descris folosind o scală calitativă simplă, numită sistemul de gradare a trombolizei în infarctul miocardic (TIMI): gradul 0 indică ocluzia completă a arterei; gradul 1 indică pătrunderea unei cantități mici de substanță de contrast dincolo de zona obstrucției, însă fără perfuzia patului coronarian distal; gradul 2 indică perfuzia la nivelul patului vascular situat distal de obstacol,

însă cu flux întârziat comparativ cu cel corespunzător unei artere normale; iar gradul 3 corespunde fluxului sangvin normal prin vasul afectat. Acesta din urmă este obiectivul terapiei de reperfuzie, deoarece restabilirea completă a fluxului prin artera coronară conduce la rezultate mult mai bune în ceea ce privește limitarea dimensiunilor zonei de infarct, conservarea funcției ventriculare stângi și reducerea mortalității atât pe termen scurt, cât și pe termen lung. Alte metode de evaluare angiografică a eficacității fibrinolizei includ numărarea cadrelor de film în care substanța de contrast ajunge de la originea vasului afectat până la un reper situat distal de obstacol (*TIMI frame count*) și determinarea ratei de pătrundere și ieșire a substanței de contrast din microcirculația zonei de infarct (*TIMI myocardial perfusion grade*). Rezultatele obținute prin aceste metode se corelează și mai bine cu evoluția pacienților cu STEMI decât cele obținute prin metoda evaluării fluxului.

Când se administrează în prima oră de la debutul simptomelor de STEMI, tratamentul fibrinolitic poate reduce cu până la 50% riscul relativ de deces intraspitalicesc, iar o mare parte din acest beneficiu se menține timp de cel puțin 10 ani. Utilizată în mod adecvat, terapia fibrinolitică se pare că reduce dimensiunile infarctului, limitează disfuncția ventriculară stângă și scade incidența complicațiilor severe, precum ruperea de sept interventricular, șocul cardiogen și aritmiile ventriculare maligne. Din moment ce miocardul poate fi salvat numai înainte de producerea leziunilor ireversibile, momentul administrării terapiei de reperfuzie (prin fibrinoliză sau prin cateterizare) este foarte important pentru obținerea beneficiului maxim. Deși limita superioară a intervalului depinde de factori specifici pentru fiecare pacient, este clar că „fiecare minut contează" și că pacienții tratați în primele 1-3 ore de la debutul simptomelor au, în general, rezultate mai bune. Tratamentul continuă să ofere beneficii și când se administrează la 3-6 ore după producerea infarctului (deși reducerea mortalității este mai mică), iar un oarecare beneficiu se poate obține și în cazul administrării până la 12 ore, în special la pacienții cu disconfort toracic persistent și supradenivelare persistentă a segmentului ST. La pacienții cu STEMI, comparativ cu PCI (PCI primară), fibrinoliza este în general metoda terapeutică preferată pentru pacienții care se prezintă în prima oră de la apariția simptomelor, dacă există probleme logistice legate de transportul pacientului către un centru unde se poate face PCI (în care există o echipă medicală specializată cu experiență, care în general realizează un interval „ușă-balon" < 2 ore), sau dacă se anticipează trecerea a cel puțin o oră între momentul în care fibrinoliza ar fi putut fi inițiată și momentul efectuării PCI. Deși cu tratament fibrinolitic reducerea relativă a riscului de deces este mai mare la pacienții < 75 ani decât în cazul celor mai în vârstă, mortalitatea absolută mai mare (15-25%) înregistrată la aceștia din urmă conduce la scăderi similare în valoare absolută ale mortalității la ambele grupe de vârstă.

Atât tPA, cât și alți activatori ai plasminogenului cu specificitate relativă pentru fibrină (rPA și TNK) au eficacitate mai mare decât streptokinaza în ceea ce privește restaurarea completă a perfuziei (adică obținerea unui scor TIMI de 3) și totodată se asociază și cu un mic avantaj în ceea ce privește supraviețuirea. Tratamentul cu tPA recomandat în prezent constă dintr-o doză de 15 mg bolus urmată de 50 mg intravenos în decurs de 30 de minute, după care în următoarele 60 de minute se administrează încă 35 mg. Streptokinaza se administrează în doză de 1,5 milioane unități (MU) intravenos, în decurs de o oră. Tratamentul cu rPA constă într-o doză de 10 MU administrată în decurs de 2-3 minute, urmată după 30 de minute de o a doua doză de 10 MU. TNK se administrează intravenos în 10 secunde ca doză unică ce se calculează în funcție de greutatea corporală (0,53 mg/kg). În afara agenților fibrinolitici prezentați mai sus, tratamentul farmacologic de reperfuzie include de obicei și medicamente antiplachetare și antitrombotice, după cum se discută mai jos.

Regimuri farmacologice alternative de reperfuzie asociază un inhibitor de glicoproteină IIb/IIIa (cu administrare intravenoasă) și un agent fibrinolitic în doză redusă. În comparație cu agenții fibrinolitici care se administrează în perfuzie de durată (de exemplu, tPA), aceste regimuri combinate facilitează viteza și gradul fibrinolizei prin inhibiția agregării plachetare, scăderea rezistenței structurii cheagului și facilitarea pătrunderii agentului fibrinolitic în profunzimea trombului. Totuși, regimurile combinate de reperfuzie au eficacitate similară cu fibrinoliticele administrate în bonus și se asociază cu risc crescut de sângerare, în special la pacienții >75 ani. Ca urmare, nu se recomandă să fie utilizate de rutină. Sunt în curs de evaluare inhibitori ai glicoproteinei IIb/IIIa administrați în monoterapie (adică fără asociere cu un agent fibrinolitic) ca regim farmacologic de pregătire la pacienții cu STEMI care pot fi tratați prompt prin PCI – o strategie experimentală numită *PCI facilitată*. O altă strategie experimentală care a fost propusă, fără a fi încă evaluată în mod riguros, este *abordarea farmaco-invazivă*, prin care pacienții cu STEMI sunt tratați inițial cu un regim farmacologic de reperfuzie, urmat de angiografie și PCI după un interval de 12-24 de ore, pentru a reduce la minim riscurile asociate cu efectuarea PCI în timp ce efectele agentului fibrinolitic sunt încă manifeste.

Contraindicații și complicații

Contraindicațiile absolute ale utilizării agenților fibrinolitici includ antecedentele de hemoragie cerebrovasculară (oricând), prezența unui episod de accident vascular nehemoragic sau alt eveniment cerebrovascular în ultimul an, hipertensiune arterială marcată (TAS > 180 mmHg și/sau TAD > 110 mmHg) la orice moment în cursul fazei acute a bolii, suspiciunea de disecție aortică și hemoragia internă activă (cu excepția sângerării menstruale). Deși vârsta avansată se asociază cu creșterea riscului de complicații hemoragice, beneficiul terapiei fibrinolitice la vârstnici pare a justifica utilizarea acesteia dacă nu există contraindicații și volumul miocardic la risc pare a fi important.

Contraindicații relative ale terapiei fibrinolitice, care impun evaluarea raportului risc:beneficiu, sunt tratamentul anticoagulant (INR ≥ 2), intervenție chirurgicală invazivă

recentă (în ultimele 2 săptămâni) sau resuscitare cardio-pulmonară prelungită (> 10 minute), diateză hemoragică cunoscută, sarcină, prezența unei boli oftalmice hemoragice (de exemplu, retinopatie diabetică hemoragică), ulcer peptic activ sau antecedente de hipertensiune arterială severă (în prezent controlată adecvat). Din cauza riscului de reacții alergice, pacienții nu ar trebui să primească streptokinază dacă acest agent le-a fost administrat cu 5 zile până la 2 ani în urmă.

Reacții alergice la streptokinază se produc la aproximativ 2% dintre pacienții care primesc acest tratament. În 4-10% dintre cazuri apare hipotensiune arterială ușoară, iar rareori, la pacienții care dezvoltă reacții alergice severe, apare hipotensiune marcată.

Cea mai frecventă și potențial cea mai gravă complicație severă este *hemoragia*. Intervențiile venoase sau arteriale care nu sunt neapărat necesare ar trebui evitate la pacienții care primesc tratament cu agenți fibrinolitici, din cauza faptului că episoadele de sângerare care necesită transfuzii apar mai frecvent când pacienții necesită proceduri invazive. Complicația cea mai gravă este accidentul vascular hemoragic, care apare la aproximativ 0,5-0,9% dintre pacienții tratați cu acești agenți. Frecvența crește odată cu vârsta, rata hemoragiilor intracraniene la pacienții > 70 de ani fiind de aproximativ două ori mai mare decât la cei < 65 de ani. Studii de mare amploare au sugerat că frecvența hemoragiilor intracraniene este ușor mai mare la pacienții tratați cu tPA sau rPA, comparativ cu cei care au primit streptokinază.

Cateterizarea cardiacă și angiografia coronariană ar trebui efectuate după terapia fibrinolitică, cu condiția să existe semne de (1) absență a reperfuziei (persistența durerii toracice și a supradenivelării segmentului ST > 90 de minute), situație în care ar trebui luată în considerare o intervenție PCI de salvare, sau (2) reocluzie a arterei coronare (reapariția supradenivelării segmentelor ST și/sau a durerii toracice) sau apariția ischemiei recurente (obiectivată prin angină recurentă apărută în cursul spitalizării sau rezultat pozitiv la testul de efort realizat înainte de externare), situație în care ar trebui luată în considerare o intervenție PCI de urgență. Există controverse referitoare la beneficiile potențiale ale angiografiei de rutină și ale intervenției PCI elective la pacienții asimptomatici după administrarea terapiei fibrinolitice, însă o astfel de abordare s-ar putea dovedi utilă, date fiind numeroasele progrese tehnologice apărute și numărul tot mai mare de cardiologi intervenționiști experimentați. Intervenția chirurgicală de bypass coronarian ar trebui rezervată pentru pacienții în cazul cărora anatomia coronariană contraindică PCI și la care revascularizarea este indicată din cauza volumului mare de miocard la risc sau a ischemiei recurente.

FAZA DE TRATAMENT INTRASPITALICESC

UNITĂȚILE DE ÎNGRIJIRE CORONARIANĂ

Aceste unități sunt echipate de obicei cu un sistem care permite monitorizarea continuă a ritmului cardiac la toți pacienții și monitorizarea hemodinamică la anumiți pacienți. De obicei astfel de centre dispun de aparate de respirat, defibrilatoare, stimulatoare cardiace transtoracice (neinvazive), precum și de facilități pentru montarea cateterelor de reglare a ritmului și a cateterelor cu balonaș direcționate de flux. De egală importanță este prezența unei echipe foarte bine pregătite de asistenți medicali capabili să recunoască aritmiile, să regleze dozele de medicamente antiaritmice, vasoactive și anticoagulante, și să efectueze resuscitare cardiacă (inclusiv administrare de șocuri electrice) atunci când este necesar.

Pacienții la care se consideră că folosirea metodelor avansate, cu preț ridicat, ar putea aduce beneficii ar trebui transferați cât mai rapid într-o unitate specializată de îngrijire a pacienților cu boală coronariană. Disponibilitatea monitorizării electrocardiografice și a personalului medical instruit în afara unităților de îngrijiri coronariene a făcut posibilă internarea pacienților cu risc mai mic (de exemplu, fără alterare hemodinamică sau aritmii) în „unități intermediare de îngrijire".

Durata internării în unitatea de îngrijiri coronariene este determinată de necesitatea terapiei intensive. Pacienții pot fi transferați în altă secție dacă simptomele pot fi controlate cu tratament oral. De asemenea, pacienții cu diagnostic de STEMI, însă care sunt considerați că au risc scăzut (fără antecedente de infarct și fără persistență a disconfortului toracic, a insuficienței cardiace congestive, a hipotensiunii arteriale sau a aritmiilor cardiace) pot fi transferați din unitatea de îngrijiri coronariene în primele 24 de ore.

Nivelul de activitate

Factorii care cresc travaliul cardiac în primele ore după infarct pot conduce la mărirea volumului de miocard afectat. Ca urmare, în primele 12 ore pacienții cu STEMI ar trebui să respecte repausul la pat. Totuși, dacă nu apar complicații, aceștia ar trebui încurajați ca în primele 24 de ore, sub supraveghere medicală, să stea ridicați la marginea patului și să stea pe scaun. Această conduită terapeutică aduce beneficii psihologice și de obicei conduce la scăderea presiunii capilare pulmonare blocate. Dacă nu apare hipotensiune sau alte complicații, după două-trei zile pacienții deja se pot deplasa prin cameră din ce în ce mai mult și mai des și pot face duș sau se pot spăla la chiuvetă. Se recomandă ca până în ziua 3 după infarct distanța parcursă să crească progresiv, obiectivul fiind aproximativ 200 metri de cel puțin 3 ori pe zi.

Dieta

În primele 12 ore pacienții nu ar trebui să primească decât cel mult lichide pe cale orală, din cauza riscului crescut de vărsături și aspirație. De obicei, dieta din unitățile de terapie coronariană asigură ≤ 30% din totalul caloriilor din grăsimi, iar conținutul de colesterol este ≤ 300 mg/zi. Carbohidrații complecși ar trebui să asigure 50-55% din totalul caloriilor. Se recomandă porții mici, iar meniul ar trebui să aibă conținut scăzut de sodiu și să fie bogat în alimente cu conținut ridicat de potasiu, magneziu și fibre.

Diabetul zaharat și hipertrigliceridemia se tratează prin limitarea cantității de dulciuri concentrate din dietă.

Tranzitul intestinal

Repausul la pat și narcoticele administrate pentru ameliorarea durerii determină adeseori apariția constipației. Folosirea unui vas de toaletă mobil (care poate fi adus lângă pat) este preferabilă utilizării ploștii și se recomandă adoptarea unei diete cu volum mare și administrarea de rutină a unui purgativ, cum ar fi dioctil sulfosuccinatul de sodiu (200 mg/zi). Dacă pacientul continuă să prezinte constipație în ciuda acestor măsuri, se poate prescrie un laxativ. Contrar a ceea ce se considera în trecut, efectuarea unei examinări rectale blânde la pacienții cu STEMI poate fi efectuată și nu crește riscul cardiovascular.

Sedarea

Pentru a putea suporta mai ușor perioada de inactivitate forțată, mulți pacienți necesită sedare în cursul spitalizării. Tratamentul cu diazepam (5 mg), oxazepam (15-30 mg) sau lorazepam (0,5-2 mg), administrate de trei sau patru ori pe zi, este de obicei eficace. Seara poate fi administrată o doză suplimentară, pentru a-i asigura pacientului un somn adecvat. Este important ca acestei probleme să i se ofere atenția cuvenită, în special în primele câteva zile la pacienții din unitățile de terapie coronariană, unde atmosfera de activitate continuă ar putea interfera cu somnul acestora. Totuși, sedarea nu constituie un substituent pentru un mediu calm și liniștitor. Multe dintre medicamentele folosite în unitatea de terapie coronariană (cum ar fi atropina, blocantele receptorilor H2 și narcoticele) pot produce delir, în special la vârstnici. Acest efect nu ar trebui confundat cu agitația și se recomandă trecerea în revistă a medicației înainte de a prescrie în mod arbitrar doze suplimentare de anxiolitice.

FARMACOTERAPIA

AGENȚII ANTITROMBOTICI

Folosirea medicației antiplachetare și antitrombinice în faza inițială a STEMI este bazată pe numeroase dovezi de laborator și dovezi clinice conform cărora tromboza deține un rol important în patogeneza acestei afecțiuni. Obiectivul principal al tratamentului cu agenți antiplachetari și antitrombinici este stabilirea și menținerea permeabilității arterei afectate, în asociere cu strategiile de reperfuzie. Un al doilea obiectiv este scăderea riscului de tromboză al pacientului, deci a probabilității de formare a unui tromb mural, sau de tromboză venoasă profundă, oricare dintre aceste complicații putând conduce la embolie pulmonară. Măsura în care terapia antiplachetară și antitrombotică realizează aceste obiective este un element important al eficacității acesteia în ceea ce privește reducerea mortalității prin STEMI.

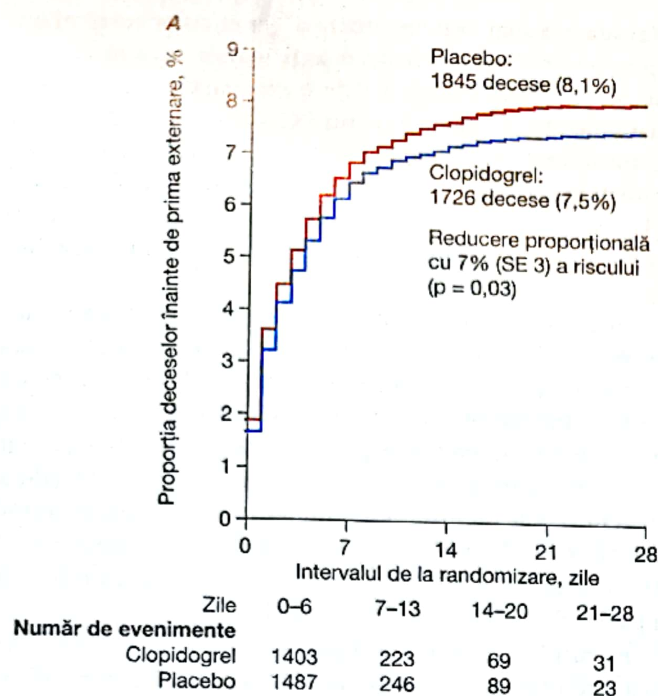
După cum a fost menționat anterior (vezi mai sus, „Tratamentul la departamentul de urgență"), agentul antiplachetar standard pentru pacienții cu STEMI este aspirina. Dovada cea mai convingătoare a beneficiilor terapiei antiplachetare (în principal cu aspirină) la această categorie de pacienți este oferită de o metaanaliză amplă efectuată de Antiplatelet Trialists' Collaboration. Aceasta a inclus informații despre aproape 20 000 de pacienți cu IM înrolați în 15 studii clinice randomizate și a arătat o scădere relativă cu 27% a mortalității, de la 14,2% în lotul de control la 10,4% în cazul pacienților care au primit agenți antiplachetari.

Inhibitorii receptorului $P2Y_{12}$ pentru ADP previn activarea și agregarea plachetară. Asocierea clopidogrelului (un inhibitor al $P2Y_{12}$) la tratamentul de fond cu aspirină, administrat pacienților cu STEMI, reduce riscul de evenimente clinice (deces, reinfarct, accident vascular), iar la pacienții care primesc terapie fibrinolitică s-a dovedit a preveni reocluzia arterelor care au putut fi repermeabilizate (**Fig. 35-5**). Inhibitorii receptorului glicoproteic IIb/IIIa sunt utili pentru prevenirea complicațiilor trombotice la pacienții cu STEMI tratați prin PCI.

Agentul antitrombinic standard folosit în practica clinică este heparina nefracționată (UFH). Datele disponibile sugerează că asocierea UFH la un regim care include aspirină și un agent trombolitic fără specificitate pentru fibrină (de exemplu, streptokinază) conduce la obținerea unui beneficiu suplimentar (aproximativ 5 vieți salvate la 1 000 de pacienți tratați). Se pare că administrarea imediată intravenoasă a UFH, în asociere cu un regim care include aspirină și agenți fibrinolitici relativ specifici pentru fibrină (tPA, rPA sau TNK) contribuie la menținerea permeabilității arterei coronare afectate. Acest efect se obține cu prețul unei mici creșteri a riscului de sângerare. Doza recomandată de UFH este inițial de 60 U/kg bolus (maxim 4 000 U), iar ulterior perfuzie cu 12 U/kg/oră (maxim 1 000 U/oră). În timpul tratamentului de întreținere valoarea timpului de tromboplastină parțial activată ar trebui să fie de 1,5-2 ori mai mare decât valoarea de control.

O alternativă la UFH pentru anticoagularea pacienților cu STEMI sunt preparatele de heparină cu greutate moleculară mică (LMWH), care se formează prin depolimerizare enzimatică sau chimică, cu generarea unor lanțuri zaharidice având lungime variabilă și greutate moleculară medie de aproximativ 5 000 Da. Avantajele LMWH includ biodisponibilitate crescută (care permite administrarea subcutanată), efect anticoagulant susținut fără a necesita monitorizare și raport crescut al activității anti-Xa/anti-IIa. Comparativ cu UFH, la pacienții cu STEMI tratați prin fibrinoliză, s-a dovedit că enoxaparina ameliorează semnificativ rata de deces/reinfarctizare nefatală (**Fig. 35-6**) și rata de deces/reinfarctizare nefatală/necesitate de revascularizare urgentă. Deși tratamentul cu enoxaparină se asociază cu risc mai mare de hemoragie severă, beneficiul clinic net – un obiectiv complex care combină eficacitatea și siguranța tratamentului – favorizează puternic tratamentul cu enoxaparină față de cel cu UFH.

Pacienții cu infarct anterior, disfuncție ventriculară stângă severă, insuficiență cardiacă, antecedente de embolie, semne de tromb mural la ecografia 2D sau fibrilație



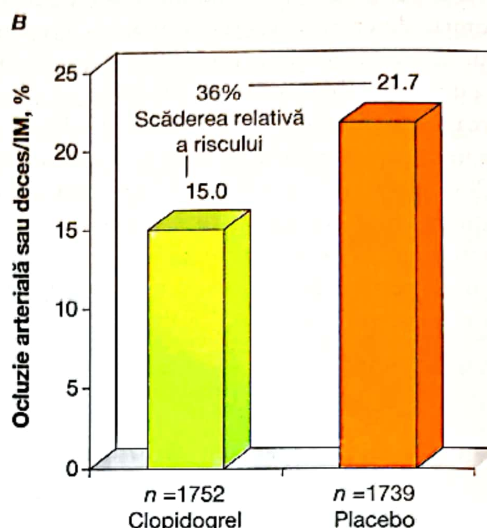


FIGURA 35-5

A. Efectul tratamentului suplimentar cu clopidogrel asupra mortalității intraspitalicești la pacienții cu STEMI. Graficul arată o reducere cu 0,6% a mortalității în grupul care primește clopidogrel plus aspirină (N = 22 961) comparativ cu grupul care primește placebo + aspirină (N = 22 891), în cadrul studiului COMMIT. SE = eroare standard. *(Reprodus cu permisiunea Z. M. Chen et al.: Lancet 366:1607, 2005.)*

B. Efectele administrării de clopidogrel la pacienții tratați cu fibrinoliză pentru STEMI. În cadrul studiului CLARITY-TIMI 28, comparativ cu grupul în care s-a administrat placebo (N = 1 739), pacienții tratați cu clopidogrel (N = 1 752) au prezentat o scădere cu 36% a riscului de deces, infarct recurent sau reocluzie coronariană (p < 0,001). *(Adaptat după Sabatine M. S. et al.: New Engl J Med, 352:1179, 2005.)*

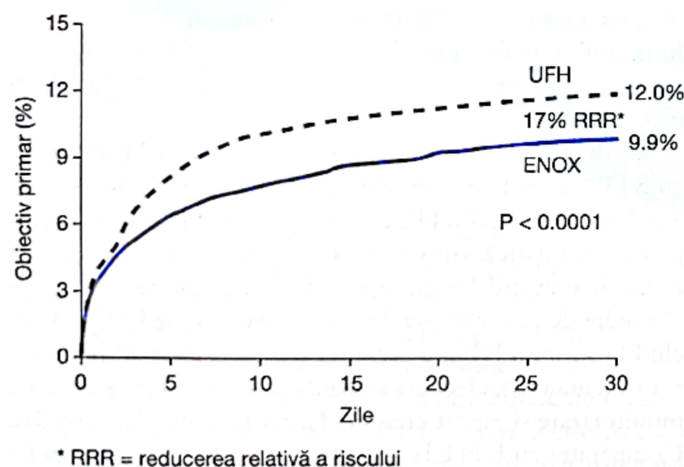


FIGURA 35-6

Enoxaparina este superioară heparinei nefracționate la pacienții cu STEMI tratați cu fibrinoliză. În studiul ExTRACT-TIMI 25, pacienții tratați cu enoxaparină (o heparină cu greutate moleculară mică) în asociere cu un agent fibrinolitic plus aspirină (N = 10 256) au avut o rată semnificativ mai mică de deces sau reinfarct nefatal, comparativ cu pacienții care au primit heparină nefracționată în asociere cu un agent fibrinolitic plus aspirină (N = 10 223). *(Reprodus cu permisiunea E. M. Antman et al.: New Engl J Med 354:1477, 2006.)*

atrială au risc crescut de trombembolie sistemică sau pulmonară. Aceștia ar trebui să primească tratament antitrombinic (LMWH sau UFH) în cursul spitalizării, urmat încă cel puțin 3 luni de tratament cu warfarină.

BLOCANTELE RECEPTORILOR BETA-ADRENERGICI

Beneficiile beta-blocantelor la pacienții cu STEMI pot fi împărțite în beneficii imediate (care apar după administrarea inițială a medicamentelor) și beneficii tardive (care se obțin cumulativ de-a lungul timpului, când medicamentul se administrează în scopul profilaxiei secundare, după producerea unui infarct miocardic). Tratamentul intravenos cu beta-blocante în faza acută ameliorează raportul dintre aportul și necesitățile miocardice de oxigen, reduce durerea, scade dimensiunile zonei de infarct și diminuează incidența aritmiilor ventriculare severe. La pacienții tratați cu fibrinoliză la scurt timp după debutul durerii toracice, asocierea beta-blocantelor nu conduce la scăderea suplimentară a mortalității, însă acestea reduc riscul de ischemie recurentă și reinfarct.

Ca urmare, terapia cu beta-blocante după STEMI este utilă la majoritatea pacienților (inclusiv la cei tratați cu inhibitori ai ECA), cu excepția celor la care beta-blocantele

sunt contraindicate (insuficiență cardiacă sau disfuncție ventriculară stângă severă, bloc atrioventricular, hipotensiune ortostatică sau antecedente de astm bronșic) și probabil a celor cu prognostic excelent pe termen lung (definit ca mortalitate estimată < 1% anual, vârstă < 55 de ani, absența antecedentelor personale de IM, funcție ventriculară normală, absența ectopiei ventriculare complexe și a anginei pectorale).

INHIBIȚIA SISTEMULUI RENINĂ-ANGIOTENSINĂ-ALDOSTERON

Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) reduc mortalitatea după STEMI, iar beneficiile sunt aditive cu cele oferite de tratamentul cu aspirină și beta-blocante. Beneficiul este maxim la pacienții cu risc înalt (vârstnici sau pacienți cu infarct anterior, antecedente de infarct și/sau scăderea globală a funcției VS), însă dovezile sugerează că beneficii pe termen scurt pot fi obținute atunci când IECA sunt prescriși în mod neselectiv tuturor pacienților cu STEMI și stare hemodinamică stabilă (adică cei cu TAS > 100 mmHg). Mecanismul de acțiune implică reducerea remodelării ventriculare după infarct (vezi mai jos, „Disfuncția ventriculară"), cu reducerea riscului de insuficiență cardiacă congestivă (ICC). De asemenea, la pacienții tratați cu IECA după infarct, rata de reinfarctizare este mai mică.

Funcția VS ar trebui evaluată imagistic înainte de externare. Tratamentul cu IECA ar trebui continuat indefinit la pacienții cu ICC manifestă clinic, la cei în cazul cărora evaluarea imagistică arată scăderea globală a funcției VS sau prezența unei tulburări extinse de motilitate a peretelui ventricular, precum și la pacienții hipertensivi.

Blocantele receptorilor pentru angiotensină (BRA) ar trebui administrate pacienților cu STEMI care nu tolerează IECA și care prezintă semne clinice sau radiologice de insuficiență cardiacă. Blocada aldosteronică pe termen lung este indicată la pacienții cu STEMI fără disfuncție renală semnificativă (creatinină ≥ 2,5 mg/dl la bărbați și ≥ 2 mg/dl la femei) sau hiperkaliemie (potasiu ≥ 5 mEq/L) care primesc deja doze terapeutice de IECA și totuși au FEVS ≤ 40%, insuficiență cardiacă simptomatică sau diabet zaharat. S-a dovedit că regimurile cu mai multe medicamente care inhibă sistemul renină-angiotensină-aldosteron reduc mortalitatea dată atât de insuficiența cardiacă, cât și de moartea subită cardiacă la pacienții cu STEMI, însă această strategie terapeutică nu a fost evaluată la fel de mult la acești pacienți precum IECA.

ALTE MEDICAMENTE

Datorită efectelor favorabile asupra ischemiei și a remodelării ventriculare (vezi mai jos), mulți medici au utilizat de rutină nitroglicerina intravenos (5-10 μg/min doză inițială, crescând până la 200 μg/min, în funcție de stabilitatea hemodinamică) în primele 24-48 de ore după producerea infarctului. Totuși, beneficiile tratamentului de rutină cu nitroglicerină intravenos sunt ceva mai mici în prezent, deoarece beta-blocantele și IECA sunt agenți prescriși de rutină la pacienții cu STEMI.

Rezultatele a numeroase studii clinice care au evaluat diferiți antagoniști ai canalelor de calciu nu au condus la stabilirea unui rol pentru acești agenți în cadrul tratamentului pacienților cu STEMI. Ca urmare, folosirea de rutină a blocantelor canalelor de calciu nu poate fi recomandată. S-a dovedit că un control strict al glicemiei la pacienții diabetici cu STEMI contribuie la reducerea mortalității. La internare magneziul seric ar trebui dozat la toți pacienții, iar eventualele deficite ar trebui corectate pentru a reduce cât mai mult riscul de aritmii.

COMPLICAȚIILE ȘI TRATAMENTUL ACESTORA

DISFUNCȚIA VENTRICULARĂ

După STEMI, ventriculul stâng suferă o serie de modificări ale formei, dimensiunilor și grosimii, atât în regiunea afectată de infarct, cât și în regiunile neafectate. Acest fenomen este numit remodelare ventriculară și în general precede apariția ICC manifestă clinic. La scurt timp după STEMI ventriculul stâng începe să se dilate. În perioada acută acest proces este cauzat de expansiunea zonei de infarct, adică deplasarea relativă a fasciculelor musculare unele în raport cu celelalte, lezarea celulelor miocardice normale și pierderea tisulară în zona necrotică, consecința fiind subțierea și alungirea disproporționate ale zonei de infarct. Ulterior, se produce și alungirea segmentelor neafectate în mod direct de infarct. Mărirea globală a cavității ventriculare depinde de dimensiunile și localizarea infarctului, dilatarea fiind mai mare după un infarct de perete anterior sau apical al ventriculului stâng, această situație fiind asociată cu disfuncție hemodinamică mai amplă, incidență mai mare a insuficienței cardiace și prognostic mai rezervat. Dilatarea progresivă și consecințele clinice ale acesteia pot fi ameliorate prin tratament cu IECA și alte vasodilatatoare (de exemplu, nitrați). La pacienții cu FE < 40%, indiferent de prezența sau nu a insuficienței cardiace, se recomandă inițierea tratamentului cu IECA sau BRA (vezi mai sus, „Inhibiția sistemului renină-angiotensină-aldosteron").

EVALUAREA HEMODINAMICĂ

Insuficiența de pompă este în prezent cauza principală de deces intraspitalicesc la pacienții cu STEMI. Extensia infarctului se corelează bine cu gradul insuficienței cardiace și cu mortalitatea, atât în faza inițială (primele 10 zile după infarct) cât și ulterior. Semnele clinice întâlnite cel mai frecvent sunt ralurile pulmonare și prezența zgomotelor de galop S2 și S4. Pe radiografiile pulmonare se observă, de asemenea, frecvent congestie pulmonară. Constatări hemodinamice caracteristice sunt creșterea presiunii de umplere a ventriculului stâng și creșterea presiunii arteriale pulmonare,

însă acestea pot fi consecința reducerii complianței ventriculare (insuficiență diastolică) și/sau a reducerii volumului bătaie, cu dilatație cardiacă secundară (insuficiență sistolică) (Cap. 17).

O clasificare propusă inițial de Killip împarte pacienții în patru grupe: clasa I, fără semne de congestie pulmonară sau venoasă; clasa II, insuficiență cardiacă moderată, manifestată prin raluri în bazele pulmonare, galop S3, tahipnee sau semne de insuficiență ventriculară dreaptă, inclusiv congestie venoasă și hepatică; clasa III, insuficiență cardiacă severă, edem pulmonar; și clasa IV, stare de șoc, cu presiune sistolică < 90 mmHg și semne de vasoconstricție periferică, cianoză periferică, confuzie mentală și oligurie. La momentul stabilirii acestei clasificări, în 1967, mortalitatea intraspitalicească preconizată a pacienților din aceste clase era 0-5% pentru clasa I, 10-20% pentru clasa II, 35-45% pentru clasa III și 85-95% pentru clasa IV. Odată cu progresele terapeutice, mortalitatea corespunzătoare fiecărei clase a scăzut, probabil cu aproximativ 33%-50%.

Semnele hemodinamice de disfuncție globală a VS apar când contractilitatea este afectată sever la 20-25% din miocardul ventricular stâng. Dacă zona de infarct cuprinde ≥ 40% din ventriculul stâng, consecința este de obicei apariția șocului cardiogen (Cap. 28). Montarea unui cateter cu balon (Swan-Ganz) în artera pulmonară permite monitorizarea presiunii de umplere a VS; această tehnică este utilă la pacienții care prezintă hipotensiune arterială și semne clinice de ICC. Cu ajutorul cateterului introdus în artera pulmonară se poate măsura și debitul cardiac. Măsurând suplimentar și presiunea intraarterială, se poate calcula rezistența vasculară sistemică, iar acest parametru poate fi utilizat pentru a ajusta terapia vasopresoare și vasodilatatoare. Unii pacienți cu STEMI au presiune de umplere a ventriculului stâng crescută marcat (> 22 mmHg) și index cardiac normal [2,6-3,6 L/(min/m^2)], în timp ce alții au presiuni de umplere VS relativ mici (< 15 mmHg) și index cardiac scăzut. Cei din prima categorie beneficiază de tratament diuretic, iar cei din a doua categorie răspund la tratamentul de expansiune volemică.

Hipovolemia

Aceasta este o complicație ușor de corectat, care ar putea contribui la hipotensiunea și la colapsul vascular asociate cu STEMI la unii pacienți. Poate fi secundară tratamentului diuretic anterior, aportului lichidian scăzut în stadiile incipiente ale bolii și/sau emezisului indus de durere sau diverse tratamente. Ca urmare, la pacienții cu STEMI și hipotensiune arterială, hipovolemia ar trebui identificată și corectată înainte de inițierea altor forme mai agresive de tratament. Presiunea venoasă centrală reflectă presiunea de umplere a VD și nu a VS, astfel încât nu este utilă pentru ajustarea volemiei, din moment ce la pacienții cu STEMI funcția VS este aproape întotdeauna afectată într-o măsură mai mare decât funcția VD. Valoarea optimă pentru presiunea de umplere ventriculară stângă sau presiunea arterială pulmonară blocată variază considerabil de la un pacient la altul. Valoarea ideală pentru fiecare pacient (de obicei aproximativ 20 mmHg) poate fi atinsă prin administrarea cu prudență a fluidelor în cursul monitorizării atente a oxigenării și a debitului cardiac. În cele din urmă debitul cardiac atinge o valoare maximă, iar creșterea suplimentară a presiunii de umplere VS nu conduce decât la agravarea simptomelor congestive și la scăderea oxigenării sistemice, fără creșterea în continuare a presiunii arteriale.

℞ Tratament: INSUFICIENȚA CARDIACĂ CONGESTIVĂ

Tratamentul ICC asociate cu STEMI este similar cu cel pentru insuficiența cardiacă acută, secundară altor tipuri de boli cardiace (evitarea hipoxemiei, diureză, reducerea postsarcinii, suport inotropic) (Cap. 17), cu excepția faptului că administrarea digitalei la pacienții cu STEMI nu aduce beneficii spectaculoase. În schimb, diureticele sunt foarte eficace, deoarece scad congestia pulmonară asociată cu insuficiența cardiacă sistolică și/sau diastolică. După administrarea intravenoasă de furosemid sau alte diuretice de ansă, presiunea de umplere a VS scade, iar ortopneea și dispneea se ameliorează. Aceste medicamente trebuie totuși folosite cu prudență, deoarece pot cauza diureză masivă și scăderea volumului plasmatic, a debitului cardiac, a presiunii sangvine sistemice și, în final, a perfuziei coronariene. Nitrații, în diferite forme de prezentare, sunt utili pentru scăderea presarcinii și ameliorarea simptomelor congestive. Izosorbid dinitratul oral, unguentele cu nitroglicerină sau nitroglicerina intravenos sunt medicamente care au față de diuretice avantajul scăderii presarcinii prin dilatație venoasă, fără reducerea volumului plasmatic total. În plus, nitrații ameliorează complianța ventriculară în prezența ischemiei, deoarece ischemia determină creșterea presiunii de umplere a VS. Vasodilatatoarele trebuie folosite cu prudență, pentru a preveni hipotensiunea arterială severă. După cum a fost menționat anterior, IECA reprezintă o clasă ideală de medicamente pentru tratamentul disfuncției ventriculare după STEMI, în special pe termen lung (vezi mai sus, „Inhibiția sistemului renină-angiotensină-aldosteron").

ȘOCUL CARDIOGEN

Se pare că reperfuzia promptă, eforturile de diminuare a dimensiunilor zonei de infarct și tratamentul ischemiei persistente și al altor complicații ale IM au redus incidența șocului cardiogen de la 20% la aproximativ 7%. Numai 10% dintre pacienți prezintă această complicație la momentul internării, în timp ce 90% o dezvoltă în cursul spitalizării. De obicei pacienții care fac șoc cardiogen au boală coronariană multivasculară severă, cu zone de necroză parcelară (en. „piecemeal" necrosis) extinzându-se în afara zonei inițiale de infarct. Despre evaluarea și tratamentul șocului cardiogen și al insuficienței severe de pompă cauzate de STEMI se discută detaliat în Cap. 28.



INFARCTUL DE VENTRICUL DREPT

La aproximativ o treime dintre pacienții cu infarct inferior se constată cel puțin un grad minor de necroză ventriculară dreaptă. Uneori, pacienții cu infarct infero-posterior de ventricul stâng prezintă și infarct extensiv al ventriculului drept, iar rareori pacienții se prezintă cu un infarct limitat predominant la ventriculul drept. Infarctul VD semnificativ clinic determină apariția semnelor de insuficiență ventriculară dreaptă severă [distensia venelor jugulare, semn Kussmaul, hepatomegalie (Cap. 9)], cu sau fără hipotensiune arterială. În primele 24 de ore, la pacienții cu infarct de VD se observă adeseori pe ECG supradenivelarea segmentului ST în derivațiile precordiale drepte, în special V4R. Ecografia bidimensională este utilă pentru a determina gradul disfuncției VD. Cateterizarea cordului drept evidențiază adeseori un tipar hemodinamic similar celui din pericardita constrictivă (undă „y" atrială descendentă cu pantă crescută și apariția precoce a incizurii și a platoului pe traseul de monitorizare a presiunii VD) (Cap. 22). Tratamentul constă în expansiune volemică pentru a menține un nivel adecvat al presarcinii VD, precum și în eforturi de ameliorare a performanței ventriculare stângi, astfel încât să se obțină reducerea presiunii capilare pulmonare blocate și a presiunii arteriale pulmonare.

ARITMIILE

(Vezi și Capitolele 15 și 16) Incidența aritmiilor după STEMI este mai mare la scurt timp după debutul simptomelor. Mecanismele responsabile pentru aritmiile asociate cu infarctul includ tulburările funcționale ale sistemului nervos autonom, tulburările electrolitice, ischemia și conducerea lentă prin zonele de miocard ischemic. De obicei aritmiile pot fi tratate cu succes dacă la momentul apariției pacientul este în grija personalului calificat și echipamentul adecvat este disponibil. Deoarece majoritatea deceselor cauzate de aritmii se produc în primele ore după infarct, eficacitatea tratamentului are legătură directă cu viteza cu care pacienții ajung sub supraveghere medicală. Tratamentul prompt al aritmiilor reprezintă un progres semnificativ în cadrul tratamentului STEMI.

Extrasistolele ventriculare

Aproape toți pacienții cu STEMI prezintă depolarizări ventriculare premature sporadice, care se produc cu frecvență scăzută și nu necesită tratament. În timp ce în trecut extrasistolele ventriculare frecvente, multifocale sau protodiastolice (așa-numitele aritmii de avertizare) erau tratate cu medicamente antiaritmice pentru a reduce riscul apariției tahicardiei ventriculare și a fibrilației ventriculare), tratamentul farmacologic este în prezent rezervat pentru pacienții cu aritmii ventriculare susținute. Terapia antiaritmică profilactică (lidocaină intravenos, administrată precoce, sau agenți orali administrați ceva mai tardiv) este contraindicată pentru extrasistolele ventriculare în absența tahiaritmiilor ventriculare manifeste clinic, deoarece un astfel de tratament pare a crește mortalitatea. La pacienții cu STEMI, blocantele beta-adrenergice sunt eficace pentru oprirea activității ectopice ventriculare și pentru prevenirea fibrilației ventriculare. După cum a fost prezentat mai sus (vezi „Blocantele receptorilor beta-adrenergici"), aceste medicamente ar trebui administrate de rutină pacienților care nu au contraindicații. În plus, factori de risc pentru fibrilația ventriculară la pacienții cu STEMI sunt hipokaliemia și hipomagneziemia; concentrația serică a potasiului ar trebui ajustată la aproximativ 4,5 mmol/L, iar cea de magneziu la aproximativ 2 mmol/L.

Tahicardia și fibrilația ventriculară

Tahicardia ventriculară și fibrilația ventriculară pot apărea în primele 24 ore după STEMI fără a fi precedate de aritmii de avertizare. Incidența fibrilației ventriculare poate fi redusă prin administrarea profilactică de lidocaină intravenos. Totuși, folosirea profilactică a lidocainei nu s-a dovedit că reduce mortalitatea la pacienții cu STEMI. De fapt, pe lângă riscul de complicații non-cardiace, lidocaina crește riscul de bradicardie și asistolă. Din aceste motive și în asociere cu inițierea mai precoce a tratamentului pentru ischemia activă, folosirea mai frecventă a beta-blocantelor și succesul aproape universal al cardioversiei sau al defibrilării electrice, tratamentul medicamentos antiaritmic profilactic de rutină nu mai este recomandat.

Tahicardia ventriculară susținută, bine tolerată hemodinamic, ar trebui tratată prin administrare intravenoasă de amiodaronă (150 mg în 10 minute, apoi perfuzie 1 mg/min timp de 6 ore, iar ulterior 0,5 mg/min) sau procainamidă (inițial 15 mg/kg în 20-20 minute, iar apoi perfuzie cu 1-4 mg/min); dacă aritmia nu se oprește, se recomandă cardioversia electrică (Cap. 16). La pacienții cu fibrilație ventriculară sau cu tahicardie ventriculară și deteriorare hemodinamică se administrează imediat o descărcare nesincronizată cu 200-300 J (undă monofazică; aproximativ 50% din această energie cu undă bifazică). Tahicardia sau fibrilația ventriculară refractară la electroșoc răspunde uneori după administrarea de epinefrină (1 mg intravenos sau 10 ml de soluție 1:10 000 intracardiac) sau amiodaronă (bolus 75-150 mg).

Aritmiile ventriculare, inclusiv forma atipică de tahicardie ventriculară cunoscută sub denumirea de torsada vârfurilor (Cap. 16), pot apărea la pacienții cu STEMI din cauza altor afecțiuni asociate (cum ar fi hipoxie, hipokaliemie sau alte tulburări electrolitice) sau din cauza efectelor toxice ale unui medicament administrat pacientului (cum ar fi digoxină sau chinidină). Aceste cauze secundare ar trebui întotdeauna căutate.

Deși mortalitatea intraspitalicească este crescută, supraviețuirea pe termen lung este excelentă la pacienții care supraviețuiesc după apariția fibrilației ventriculare *primare* (adică fibrilație ventriculară apărută ca răspuns primar la ischemia acută din primele 48 de ore și care nu se asociază cu factori predispozanți cum ar fi ICC, stare de șoc,

bloc de ramură sau anevrism ventricular). Această situație contrastează puternic cu prognosticul rezervat al pacienților care dezvoltă fibrilație ventriculară secundară insuficienței de pompă cardiacă. În cazul pacienților care prezintă fibrilație ventriculară sau tahicardie ventriculară tardiv în cursul spitalizării (adică după primele 48 ore), mortalitatea este crescută atât intraspitalicesc, cât și pe termen lung. Acești pacienți pot fi luați în considerare pentru efectuarea unui studiu electrofiziologic și implantarea unui dispozitiv de cardioversie/defibrilare (ICD) (Cap. 16). O problemă mai dificilă este prevenirea morții cardiace subite cauzate de fibrilație ventriculară tardivă apărută la pacienții cu STEMI care nu au prezentat tahiaritmii ventriculare susținute în cursul spitalizării inițiale. Un algoritm pentru selecția pacienților în cazul cărora implantarea profilactică a unui ICD este justificată este prezentat în **Fig. 35-7**.

Ritmul idioventricular accelerat

Ritmul idioventricular accelerat (RIVA, „tahicardie ventriculară lentă"), un ritm ventricular cu frecvența 60-100 bpm, apare la 25% dintre pacienții cu STEMI. Adeseori apare tranzitoriu în cursul terapiei fibrinolitice în momentul reperfuziei. De obicei RIVA este benign și nu anunță apariția tahicardiei ventriculare clasice. Dacă pacientul este monitorizat îndeaproape, majoritatea episoadelor de RIVA nu necesită tratament, deoarece degenerarea într-o aritmie mai severă se întâmplă rar.

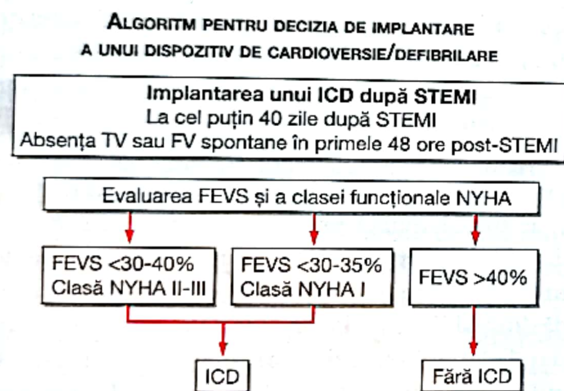


FIGURA 35-7
Algoritm pentru evaluarea necesității implantării unui dispozitiv de cardioversie/defibrilare. Strategia terapeutică adecvată se alege după măsurarea fracției de ejecție a ventriculului stâng și evaluarea clasei funcționale NYHA. Pacienții cu disfuncție ventriculară stângă prezentă la ≥ 40 zile după STEMI au indicație de montare a unui dispozitiv implantabil de cardioversie/defibrilare (ICD) dacă FEVS este < 30-40% și sunt încadrați în clasa NYHA II-III, sau dacă FEVS este < 30-35% și sunt în clasa funcțională NYHA I. La pacienții cu funcție ventriculară stângă păstrată (FEVS > 40%), montarea unui ICD nu se recomandă indiferent de clasa funcțională NYHA. După STEMI, la toți pacienții este indicat tratamentul medicamentos. *[Adaptat după datele din Zipes D. P., Camm A. J. et al.: ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death; a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death). J Am Coll Cardiol 48:1064, 2006.]*

Aritmiile supraventriculare

Cea mai frecventă aritmie supraventriculară este tahicardia sinusală. Dacă aceasta apare secundar altor cauze (cum ar fi anemie, febră, insuficiență cardiacă sau tulburări metabolice), tratamentul ar trebui orientat asupra etiologiei primare. Totuși, dacă pare a fi cauzată de hiperstimulare simpatică (de exemplu, în cadrul stării hiperdinamice), este indicată administrarea unui agent beta-blocant. Alte aritmii frecvente din acest grup sunt flutterul atrial și fibrilația atrială, care sunt adesecori secundare insuficienței ventriculare stângi. Tratamentul de elecție pentru aritmiile supraventriculare asociate cu insuficiență cardiacă este administrarea de digoxină. În absența insuficienței cardiace, alternative adecvate pentru controlul frecvenței ventriculare sunt beta-blocantele, verapamilul sau diltiazemul, deoarece acestea ajută de asemenea la controlul ischemiei. Dacă ritmul anormal persistă > 2 ore la o frecvență ventriculară > 120 bpm sau dacă tahicardia induce insuficiență cardiacă, stare de șoc sau ischemie (evidențiată prin reapariția durerii sau a modificărilor ECG), se recomandă administrarea unui electroșoc sincronizat (100-200 J cu undă monofazică).

Ritmurile joncționale accelerate au cauze diverse, dar pot apărea la pacienții cu infarct infero-posterior. În cadrul diagnosticului diferențial trebuie exclusă administrarea excesivă a digitalei. La unii pacienți cu disfuncție VS severă, asincronismul sistolei atriale conduce la scăderea marcată a debitului cardiac. În aceste situații se recomandă montarea unui stimulator cardiac în atriul drept sau la nivelul sinusului coronar.

Bradicardia sinusală

Tratamentul bradicardiei sinusale este indicat dacă scăderea frecvenței cardiace conduce la disfuncție hemodinamică. Medicamentul cel mai util pentru creșterea frecvenței cardiace este atropina, care se administrează intravenos la doze inițiale de 0,5 mg. Dacă frecvența cardiacă rămâne < 50-60 bpm se pot administra doze suplimentare de 0,2 mg, până la atingerea dozei totale de 2 mg. Bradicardia persistentă (< 40 bpm) în ciuda administrării de atropină poate fi tratată prin stimulare electrică. Administrarea de isoproterenol ar trebui evitată.

Tulburările de conducere atrioventriculare și intraventriculare

(Vezi și Cap. 15) Comparativ cu pacienții care dezvoltă bloc AV asociat cu infarct inferior, la pacienții cu bloc atrioventricular complet apărut în asociere cu infarctul

anterior atât mortalitatea intraspitalicească, cât și cea după externare sunt mult mai mari. Această diferență are la bază faptul că blocul atrioventricular asociat cu infarctul inferior este de obicei consecința creșterii tonusului vagal și/sau a eliberării de adenozină, astfel încât este tranzitoriu. Însă în infarctul de perete anterior, blocul este de obicei cauzat de disfuncția ischemică a sistemului de conducere, care se asociază frecvent cu necroză miocardică extensivă.

La pacienții cu bradicardie secundară blocului atrioventricular, o modalitate eficace de creștere a frecvenței cardiace este stimularea electrică temporară a cordului. Totuși, accelerarea ritmului cardiac poate avea doar un impact limitat asupra prognosticului în cazul pacienților cu infarct de perete anterior și bloc atrioventricular complet, la care factorul principal determinant al prognosticului este dimensiunea mare a zonei de infarct. Stimularea trebuie continuată dacă se observă ameliorarea stării hemodinamice. Se pare că acest tratament este benefic la pacienții cu infarct infero-posterior care prezintă bloc atrioventricular complet asociat cu insuficiență cardiacă, hipotensiune arterială, bradicardie marcată sau activitate ectopică ventriculară semnificativă. Un subgrup dintre acești pacienți, reprezentat de cei cu infarct ventricular drept, răspund în general inadecvat la stimularea ventriculară din cauza pierderii contribuției sistolei atriale la umplerea ventriculară. În aceste situații se impune stimularea cardiacă bicamerală (atrială și ventriculară) secvențială.

La pacienții cu bradicardie sinusală (frecvență < 50 bpm) neresponsivă la terapia medicamentoasă, cu bloc atrioventricular de grad doi Mobitz II, bloc atrioventricular grad trei sau bloc de ramură bilateral (de exemplu, bloc de ramură dreaptă asociat cu bloc fascicular stâng anterior), electrozii externi de stimulare neinvazivă ar trebui reglați în modul „demand". Studii retrospective sugerează că în rarele cazuri când în cursul fazei acute a infarctului miocardic apare bloc bifascicular persistent asociat cu bloc atrioventricular intermitent de gradul trei, stimularea permanentă reduce pe termen lung riscul de moarte subită cauzată de bradiaritmii.

ALTE COMPLICAȚII

Disconfortul toracic recurent

Aproximativ 25% dintre pacienții spitalizați pentru STEMI prezintă angină recurentă. Acest procentaj este și mai mare la cei în cazul cărora tratamentul fibrinolitic este eficace. Deoarece ischemia recurentă sau persistentă anunță de obicei extensia infarctului inițial sau producerea unui nou infarct într-o altă zonă miocardică și se asociază aproape cu triplarea mortalității după STEMI, pacienții cu aceste simptome ar trebui îndrumați către efectuarea de urgență a arteriografiei coronariene și a revascularizării mecanice. O alternativă la revascularizarea mecanică este repetarea fibrinolizei.

Pericardita

(Vezi și Cap. 22) La pacienții cu STEMI care cuprinde epicardul se constată frecvent prezența frecăturii pericardice și/sau a durerii pericardice. De obicei această complicație poate fi tratată cu aspirină (650 mg de 4 ori pe zi). Diagnosticarea exactă a originii durerii toracice cauzate de pericardită este importantă, deoarece uneori se poate stabili în mod eronat diagnosticul de durere ischemică recurentă și/sau extensie a infarctului, care conduce în mod inadecvat la tratament cu anticoagulante, nitrați, beta-blocante sau la arteriografie coronariană. Iradierea durerii la nivelul mușchiului trapez este un semn foarte important în cadrul diagnosticului diferențial, deoarece acest tipar de iradiere este tipic pentru pericardită și apare rareori în cadrul disconfortului ischemic. În prezența pericarditei acute (manifestată prin durere sau frecătură pericardică persistentă) tratamentul cu anticoagulante poate conduce la tamponadă cardiacă, astfel încât acest tratament nu ar trebui administrat decât dacă există indicație clară.

Trombembolia

Trombembolia manifestă clinic apare ca o complicație a STEMI în aproximativ 10% dintre cazuri, însă leziuni embolice sunt întâlnite la 20% dintre pacienții evaluați prin necropsie, fapt care sugerează că trombembolia rămâne adeseori fără ecou clinic. La 25% dintre pacienții cu STEMI care decedează după internarea în spital se consideră că trombembolia contribuie semnificativ la producerea decesului. Trombii arteriali au originea la nivelul trombilor murali din ventriculul stâng, în timp ce majoritatea embolilor pulmonari provin de la venele membrelor inferioare.

De obicei trombembolia apare la pacienții cu infarcte extinse (în special infarct anterior), ICC sau cu tromb intraventricular stâng detectat prin ecocardiografie. Incidența emboliilor arteriale cauzate de cheaguri cu origine intraventriculară localizate în dreptul zonei de infarct este redusă, însă astfel de situații au fost descrise. Ecografia bidimensională pune în evidență trombi în VS la aproximativ o treime din pacienții cu infarct de perete anterior, însă numai la un număr redus de pacienți cu infarct inferior sau posterior. Embolia arterială se prezintă adeseori sub forma unei complicații clinice majore, cum ar fi hemipareză (în cazul afectării circulației cerebrale) sau hipertensiune (când este afectată circulația renală). Când prezența unui tromb a fost evidențiată fără echivoc prin ecocardiografie sau prin alte tehnici, sau când se observă o zonă parietală extinsă care prezintă tulburări de motilitate (chiar și în absența unui tromb mural detectabil), este indicată inițierea tratamentului anticoagulant (în absența contraindicațiilor), deoarece un astfel de tratament pare a reduce semnificativ incidența complicațiilor embolice. Durata optimă a terapiei nu a fost determinată, însă probabil este prudent ca administrarea să continue cel puțin 3-6 luni.

Anevrismul ventricular stâng

Termenul „anevrism ventricular" se folosește de obicei pentru a descrie dischinezia sau expansiunea locală paradoxală a peretelui ventricular. La pacienții cu anevrism ventricular, pentru ca volumul bătaie și debitul cardiac să

fie menținute la valori normale, fibrele miocardice normale trebuie să se scurteze într-o măsură mai mare în cursul contracției; dacă nu se întâmplă astfel, funcționarea ventriculului stâng este afectată. Anevrismele adevărate sunt alcătuite din țesut cicatriceal și nu predispun și nici nu se asociază cu ruperea cordului.

Complicațiile asociate cu prezența unui anevrism ventricular stâng nu apar de obicei timp de mai multe săptămâni sau luni după STEMI; acestea includ ICC, embolie arterială și aritmii ventriculare. Anevrismele apicale apar cel mai frecvent și sunt detectate cel mai ușor prin examinare clinică. Semnul cel mai important este decelarea unui șoc apexian dublu, difuz, cu poziție anormală. Anevrismele ventriculare sunt detectate ușor la ecografia bidimensională, care poate evidenția și prezența unui tromb mural în interiorul acestora.

Rareori, leziunea produsă prin ruperea miocardului poate fi astupată de pericardul regional, împreună cu un tromb și un hematom care se formează și se organizează local. De-a lungul timpului acest pseudoanevrism se dilată, păstrând comunicarea cu cavitatea ventriculară stângă prin intermediul unei regiuni îngustate. Pseudoanevrismele se rup adeseori spontan, astfel încât, atunci când sunt diagnosticate, conduita recomandată este corectarea chirurgicală.

STRATIFICAREA PACIENȚILOR DUPĂ INFARCT ÎN FUNCȚIE DE RISC ȘI TRATAMENTUL ACESTORA

Au fost identificați numeroși factori clinici și de laborator care se asociază cu risc cardiovascular crescut după recuperarea inițială a pacienților cu STEMI. Unii dintre cei mai importanți factori sunt ischemia persistentă (spontană sau provocată), scăderea fracției de ejecție a ventriculului stâng (< 40%), prezența ralurilor mai sus de bazele pulmonare (decelată în cursul examinării fizice) sau a congestiei pulmonare (decelată pe radiografia toracică) și aritmiile ventriculare simptomatice. Alte aspecte asociate cu risc crescut sunt antecedentele personale de IM, vârsta > 75 de ani, diabetul zaharat, tahicardia sinusală prelungită, hipotensiunea arterială, modificările segmentului ST în repaus neînsoțite de angină („ischemie silențioasă"), anomaliile ECG, absența repermeabilizării arterei afectate de infarct (observată la angiografie) și blocul atrioventricular avansat persistent sau dezvoltarea unei tulburări noi de conducere intraventriculară. Tratamentul trebuie individualizat în funcție de importanța relativă a factorilor de risc prezenți.

Dorința de a preveni reinfarctul și decesul după recuperarea post-STEMI a condus la crearea unor strategii de evaluare a riscului postinfarct. La pacienții stabili, înainte de externare se poate efectua un test de efort la intensitate submaximală pentru a detecta ischemia reziduală și ectopia ventriculară și a-i putea astfel oferi pacientului recomandări referitoare la intensitatea activității fizice în perioada de recuperare. Ca alternativă sau în asociere cu prima variantă, un test de stres maximal (limitat de dezvoltarea simptomatologiei) poate fi efectuat la 4-6 săptămâni după infarct. De obicei se recomandă și evaluarea funcției VS. Scăderea FEVS, decelată prin ecocardiografie sau ventriculografie cu radionuclizi, identifică pacienții care ar trebui tratați cu inhibitori ai sistemului renină-angiotensină-aldosteron. Pacienții în cazul cărora angina apare la eforturi relativ scăzute, cei care prezintă un defect extins reversibil, decelat prin imagistică de perfuzie sau fracție de ejecție scăzută, cei cu ischemie evidențiată obiectiv și cei la care efortul declanșează aritmii ventriculare simptomatice ar trebui considerați la risc înalt pentru IM recurent sau deces cauzat de aritmii (Fig. 35-7). În aceste situații se recomandă cateterizare cardiacă cu angiografie coronariană și/sau evaluare electrofiziologică invazivă.

Testele de efort permit și realizarea de recomandări individualizate referitoare la intensitatea efortului, care poate fi mult mai mare la pacienții ce pot tolera stresul fără a dezvolta vreunul dintre semnele menționate mai sus. În plus, testul de stres efectuat înainte de externare aduce un beneficiu psihologic important, contribuind la creșterea încrederii pacientului prin obiectivarea unei toleranțe rezonabile la efort.

Multe spitale inițiază în cursul spitalizării un program de reabilitare cardiacă (cu creșterea progresivă a intensității efortului), care este continuat și după externare. În mod ideal, astfel de programe ar trebui să includă o componentă educațională prin care pacienții să fie informați despre boală și despre factorii de risc.

În cazurile de STEMI fără complicații, durata obișnuită a spitalizării este aproximativ 5 zile. Restul fazei de convalescență se poate desfășura la domiciliu. În primele 1-2 săptămâni pacientul ar trebui încurajat să își crească nivelul de activitate mergând, atât în interior, cât și în aer liber (atunci când vremea permite). În această perioadă poate fi reluată și activitatea sexuală. După 2 săptămâni medicul trebuie să determine individual pentru fiecare pacient nivelul recomandat al intensității activității, în funcție de toleranța la efort. Majoritatea pacienților vor putea reveni la locul de muncă după 2-4 săptămâni.

PROFILAXIA SECUNDARĂ

Diferitele modalități de profilaxie secundară sunt responsabile cel puțin parțial de ameliorarea mortalității și a morbidității pe termen lung la pacienții cu STEMI. Tratamentul pe termen lung după STEMI cu agenți antiplachetari (de obicei aspirină) se asociază cu reducerea cu 25% a riscului de infarct recurent, accident vascular cerebral sau mortalitate cardiovasculară (înregistrându-se cu 36 evenimente mai puțin la fiecare 1 000 de pacienți tratați). Dacă pacienții nu tolerează aspirina, un agent antiplachetar alternativ care poate fi folosit este clopidogrelul (75 mg oral zilnic). Inhibitorii ECA sau BRA, iar în cazuri selectate antagoniștii aldosteronului, ar trebui administrați indefinit pacienților cu insuficiență cardiacă clinic-manifestă, scădere moderată a fracției de ejecție, sau anomalii regionale extinse ale motilității parietale ventriculare, pentru a preveni fenomenul de remodelare ventriculară tardivă și evenimentele ischemice recurente.

fie menținute la valori normale, fibrele miocardice normale trebuie să se scurteze într-o măsură mai mare în cursul contracției; dacă nu se întâmplă astfel, funcționarea ventriculului stâng este afectată. Anevrismele adevărate sunt alcătuite din țesut cicatriceal și nu predispun și nici nu se asociază cu ruperea cordului.

Complicațiile asociate cu prezența unui anevrism ventricular stâng nu apar de obicei timp de mai multe săptămâni sau luni după STEMI; acestea includ ICC, embolie arterială și aritmii ventriculare. Anevrismele apicale apar cel mai frecvent și sunt detectate cel mai ușor prin examinare clinică. Semnul cel mai important este decelarea unui șoc apexian dublu, difuz, cu poziție anormală. Anevrismele ventriculare sunt detectate ușor la ecografia bidimensională, care poate evidenția și prezența unui tromb mural în interiorul acestora.

Rareori, leziunea produsă prin ruperea miocardului poate fi astupată de pericardul regional, împreună cu un tromb și un hematom care se formează și se organizează local. De-a lungul timpului acest pseudoanevrism se dilată, păstrând comunicarea cu cavitatea ventriculară stângă prin intermediul unei regiuni îngustate. Pseudoanevrismele se rup adeseori spontan, astfel încât, atunci când sunt diagnosticate, conduita recomandată este corectarea chirurgicală.

STRATIFICAREA PACIENȚILOR DUPĂ INFARCT ÎN FUNCȚIE DE RISC ȘI TRATAMENTUL ACESTORA

Au fost identificați numeroși factori clinici și de laborator care se asociază cu risc cardiovascular crescut după recuperarea inițială a pacienților cu STEMI. Unii dintre cei mai importanți factori sunt ischemia persistentă (spontană sau provocată), scăderea fracției de ejecție a ventriculului stâng (< 40%), prezența ralurilor mai sus de bazele pulmonare (decelată în cursul examinării fizice) sau a congestiei pulmonare (decelată pe radiografia toracică) și aritmiile ventriculare simptomatice. Alte aspecte asociate cu risc crescut sunt antecedentele personale de IM, vârsta > 75 de ani, diabetul zaharat, tahicardia sinusală prelungită, hipotensiunea arterială, modificările segmentului ST în repaus neînsoțite de angină („ischemie silențioasă"), anomaliile ECG, absența repermeabilizării arterei afectate de infarct (observată la angiografie) și blocul atrioventricular avansat persistent sau dezvoltarea unei tulburări noi de conducere intraventriculară. Tratamentul trebuie individualizat în funcție de importanța relativă a factorilor de risc prezenți.

Dorința de a preveni reinfarctul și decesul după recuperarea post-STEMI a condus la crearea unor strategii de evaluare a riscului postinfarct. La pacienții stabili, înainte de externare se poate efectua un test de efort la intensitate submaximală pentru a detecta ischemia reziduală și ectopia ventriculară și a-i putea astfel oferi pacientului recomandări referitoare la intensitatea activității fizice în perioada de recuperare. Ca alternativă sau în asociere cu prima variantă, un test de stres maximal (limitat de dezvoltarea simptomatologiei) poate fi efectuat la 4-6 săptămâni după infarct. De obicei se recomandă și evaluarea funcției VS. Scăderea FEVS, decelată prin ecocardiografie sau ventriculografie cu radionuclizi, identifică pacienții care ar trebui tratați cu inhibitori ai sistemului renină-angiotensină-aldosteron. Pacienții în cazul cărora angina apare la eforturi relativ scăzute, cei care prezintă un defect extins reversibil, decelat prin imagistică de perfuzie sau fracție de ejecție scăzută, cei cu ischemie evidențiată obiectiv și cei la care efortul declanșează aritmii ventriculare simptomatice ar trebui considerați la risc înalt pentru IM recurent sau deces cauzat de aritmii (Fig. 35-7). În aceste situații se recomandă cateterizare cardiacă cu angiografie coronariană și/sau evaluare electrofiziologică invazivă.

Testele de efort permit și realizarea de recomandări individualizate referitoare la intensitatea efortului, care poate fi mult mai mare la pacienții ce pot tolera stresul fără a dezvolta vreunul dintre semnele menționate mai sus. În plus, testul de stres efectuat înainte de externare aduce un beneficiu psihologic important, contribuind la creșterea încrederii pacientului prin obiectivarea unei toleranțe rezonabile la efort.

Multe spitale inițiază în cursul spitalizării un program de reabilitare cardiacă (cu creșterea progresivă a intensității efortului), care este continuat și după externare. În mod ideal, astfel de programe ar trebui să includă o componentă educațională prin care pacienții să fie informați despre boală și despre factorii de risc.

În cazurile de STEMI fără complicații, durata obișnuită a spitalizării este aproximativ 5 zile. Restul fazei de convalescență se poate desfășura la domiciliu. În primele 1-2 săptămâni pacientul ar trebui încurajat să își crească nivelul de activitate mergând, atât în interior, cât și în aer liber (atunci când vremea permite). În această perioadă poate fi reluată și activitatea sexuală. După 2 săptămâni medicul trebuie să determine individual pentru fiecare pacient nivelul recomandat al intensității activității, în funcție de toleranța la efort. Majoritatea pacienților vor putea reveni la locul de muncă după 2-4 săptămâni.

PROFILAXIA SECUNDARĂ

Diferitele modalități de profilaxie secundară sunt responsabile cel puțin parțial de ameliorarea mortalității și a morbidității pe termen lung la pacienții cu STEMI. Tratamentul pe termen lung după STEMI cu agenți antiplachetari (de obicei aspirină) se asociază cu reducerea cu 25% a riscului de infarct recurent, accident vascular cerebral sau mortalitate cardiovasculară (înregistrându-se cu 36 evenimente mai puțin la fiecare 1 000 de pacienți tratați). Dacă pacienții nu tolerează aspirina, un agent antiplachetar alternativ care poate fi folosit este clopidogrelul (75 mg oral zilnic). Inhibitorii ECA sau BRA, iar în cazuri selectate antagoniștii aldosteronului, ar trebui administrați indefinit pacienților cu insuficiență cardiacă clinic-manifestă, scădere moderată a fracției de ejecție, sau anomalii regionale extinse ale motilității parietale ventriculare, pentru a preveni fenomenul de remodelare ventriculară tardivă și evenimentele ischemice recurente.

Folosirea de rutină a blocantelor beta-adrenergice administrate oral timp de 2 ani după STEMI este susţinută de studii clinice de calitate, cu braţ de control în care s-a administrat placebo.

Dovezile sugerează că warfarina scade mortalitatea tardivă şi incidenţa reinfarctizării după STEMI. Majoritatea medicilor recomandă de rutină administrare de aspirină tuturor pacienţilor fără contraindicaţii şi asociază warfarina la pacienţii cu risc crescut de embolie (vezi mai sus, „Trombembolia"). Numeroase studii sugerează că la pacienţii < 75 ani aspirina în doză mică (75-81 mg/zi), în asociere cu warfarină (cu doze reglate astfel încât INR-ul să fie > 2), este un tratament mai eficace decât aspirina singură în ceea ce priveşte prevenirea IM recurente şi accidentele cerebrovasculare embolice. Totuşi, acceptarea în practica clinică a acestui tratament combinat a fost redusă de creşterea riscului de sângerare şi rata înaltă de renunţare la administrarea de warfarină. Riscul de sângerare creşte şi când warfarina este asociată tratamentului antiplachetar bivalent (cu aspirină şi clopidogrel). Totuşi, pacienţii la care s-a montat un stent şi care au indicaţie de tratament anticoagulant ar trebui să primească terapie antiplachetară bivalentă în asociere cu warfarină. În aceste situaţii se recomandă şi administrarea unui inhibitor al pompei de protoni (pentru a reduce riscul de hemoragie gastrointestinală), precum şi monitorizarea periodică a nivelului de hemoglobină şi a hemoragiilor digestive oculte.

Totodată, pacientul ar trebui educat în legătură cu factorii de risc pentru *ateroscleroză* (Cap. 1) şi ar trebui depuse eforturi pentru modificarea acestora în sens favorabil.

BIBLIOGRAFIE

AMERICAN HEART ASSOCIATION: *Heart and Stroke Facts: 2005 Statistical Supplement.* Dallas, American Heart Association, 2006.

ANTMAN E. M.: Time is muscle: Translation into practice. *J Am Coll Cardiol* 52:1216, 2008.

ANTMAN E. M.: *ST-Elevation Myocardial Infarction:* Management, in: P. Libby, R. O. Bonow, D. L. Mann, D. P. Zipes (eds.) *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*, 8th edition, Philadelphia, Saunders Elsevier, 1233-1299, 2008.

ANTMAN E. M., BRAUNWALD E.: Acute myocardial infarction, in *Braunwald's Heart Disease*, 8th ed, P. Libby et al. (eds). Philadelphia, Saunders, 2008.

ANTMAN E. M. et al.: 2007 Focused Update of the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the Canadian Cardiovascular Society endorsed by the American Academy of Family Physicians: 2007 Writing Group to Review New Evidence and Update the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction, Writing on Behalf of the 2004 Writing Committee. *Circulation* 117:296, 2008.

BRAUNWALD E., ANTMAN E. M.: *ST-Elevation Myocardial Infarction: Pathology, Pathophysiology, and Clinical Features* in P. Libby, R. O. Bonow, D. L. Mann, D. P. Zipes (eds.) *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*, 8th edition, Philadelphia, Saunders Elsevier,1207-1232, 2008.

BOERSMA E. et al.: Acute myocardial infarction. *Lancet* 361:847, 2003.

FALK E. et al.: Coronary plaque disruption. *Circulation* 92:657, 1995.

JACOBS A. K. et al.: Development of systems of care for ST-elevation myocardial infarction patients: executive summary. *Circulation* 116:217, 2007.

LLOYD-JONES D. et al.: Heart disease and stroke statistics - 2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 119:e21, 2009.

MEHRAN R. et al.: Bivalirudin in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction (HORIZONS-AMI): 1-year results of a randomised controlled trial. *Lancet* 374:1149, 2009.

MICHAELS A.D., GOLDSCHLAGER N.: Risk stratification after acute myocardial infarction in the reperfusion era. *Prog Cardiovasc Dis* 42:273, 2000.

MONTALESCOT G. et al.: Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition with coronary stenting for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 344:1895, 2001.

WHITE H. D., CHEW D. P.: Acute myocardial infarction. *Lancet* 372:570, 2008.

WIVIOTT S. D. et al.: Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 357:2001, 2007.

CAPITOLUL 36

INTERVENȚIA CORONARIANĂ PERCUTANATĂ

Donald S. Baim†

Introducerea *angioplastiei coronariene transluminale percutanate* (PTCA) de către Andreas Gruntzig în 1977 a condus la implementarea acestei forme de terapie prin cateterizare ca o alternativă la intervenția chirurgicală de bypass, în scopul realizării revascularizării coronariene la pacienți selectați. Totuși, limitările legate de disponibilitatea echipamentului necesar au făcut ca PTCA să fie aplicabilă la < 10% dintre toți candidații pentru revascularizare coronariană. Până în 1990, îmbunătățirea progresivă a echipamentului de PTCA a condus la rezultate superioare, cu lărgirea indicațiilor de utilizare și creșterea explozivă a numărului anual de proceduri PTCA efectuate (până la aproximativ 300 000 în Statele Unite), o valoare aproximativ egală cu cea a intervențiilor chirurgicale de bypass. Ulterior au fost puse la punct metode și dispozitive intervenționale noi, cum ar fi aterectomia (îndepărtarea plăcilor de aterom), stenturile simple și stenturile active farmacologic, fapt care a condus la îmbunătățirea ratei de succes, a siguranței și a durabilității pe termen lung a intervențiilor coronariene percutanate (PCI). În prezent, anual se efectuează > 1 milion de astfel de proceduri, valoarea fiind dublă față de numărul operațiilor de bypass coronarian. Acest rol dominant al intervențiilor prin cateterizare în tratamentul bolii coronariene a condus la crearea unei discipline separate în cadrul cardiologiei, cunoscută sub denumirea de *cardiologie intervențională*, cu creșterea standardelor de pregătire și introducerea unor modalități suplimentare de atestare bazate pe instruire continuă, experiență practică și examinări scrise.

Toate intervențiile prin cateterizare au la bază cateterizarea cardiacă în scop diagnostic (Cap. 13), care presupune introducerea cateterului în circulația arterială prin puncționarea unei artere periferice, urmată de avansarea până la nivelul cordului sub ghidaj fluoroscopic și care se efectuează în scopul măsurării presiunii și al injectării de substanță de contrast radioopacă. Procedurile intervenționale diferă, deoarece cateterul plasat la nivelul orificiului arterei coronare stenozate este folosit pentru avansarea unui fir ghid flexibil și ușor manevrabil (cu diametrul < 0,4 mm) până în lumenul arterei coronare, trecând dincolo de obstacol. Acest fir ghid este folosit ulterior pentru introducerea locală a baloanelor de angioplastie sau a altor dispozitive terapeutice cu ajutorul cărora segmentul îngustat al arterei coronare poate fi dilatat. Datorită faptului că PCI se efectuează sub anestezie locală și necesită numai spitalizare de scurtă durată (o zi), utilizarea acesteia la pacienți bine selectați poate reduce marcat durata recuperării și costurile tratamentului în comparație cu operația de bypass coronarian.

Deși nu toate tipurile de stenoze coronariene se pretează la intervențiile prin cateterizare, PCI este tratamentul de elecție pentru majoritatea pacienților cu boală coronariană simptomatică. Decizia referitoare la care pacienți ar trebui tratați prin revascularizare (în opoziție cu continuarea terapiei medicamentoase) și la selecția pacienților care ar trebui tratați prin cateterizare (în opoziție cu operația de bypass) presupune înțelegerea detaliată a caracteristicilor clinice și

† Decedat recent.

coronarografice specifice pacientului respectiv, precum și a posibilităților și limitelor asociate cu fiecare modalitate terapeutică în parte. Celelalte restricții anatomice se referă la boala coronariană difuză, ocluziile totale cronice și leziunile situate la bifurcațiile vaselor coronare, însă aceste situații dificile nu au făcut decât să conducă la îmbunătățirea dispozitivelor și a tehnicilor intervenționale. Alegerea între PCI și operația de bypass necesită atingerea unui echilibru între caracteristicile anatomiei coronariene a pacientului și dificultățile tehnice pe de o parte și factorii care limitează capacitatea de a finaliza revascularizarea chirurgicală sau cresc riscul asociat cu aceasta (vârsta avansată, disfuncția ventriculară stângă severă, bolile asociate). Atât pacientul, cât și medicul trebuie să aibă permanent în vedere faptul că, deși intervenția prin cateterizare se realizează sub anestezie locală și are mortalitate mai mică decât operația de bypass (0,4-1% comparativ cu 1-3%), aceasta reprezintă totuși o procedură invazivă ale cărei riscuri și beneficii trebuie să fie evaluate atent pentru fiecare pacient în parte.

INDICAȚII

Indicația fundamentală pentru PCI este prezența uneia sau a mai multor stenoze coronariene considerate responsabile pentru sindromul coronarian clinic, care impun revascularizarea și sunt abordabile prin tehnici de cateterizare, iar riscurile și beneficiile pot fi comparate în mod favorabil cu cele asociate intervenției chirurgicale de bypass. La majoritatea pacienților cu angină stabilă, obiectivul principal al intervenției de revascularizare (prin cateterizare sau chirurgicală) este ameliorarea anginei și în mod secundar creșterea supraviețuirii. În cazul pacienților cu boală coronariană multivasculară, în special la cei cu disfuncție ventriculară stângă sau diabet zaharat, revascularizarea chirurgicală pare să confere un avantaj în ceea ce privește supraviețuirea. Studiile clinice în care pacienți cu boală multivasculară la care atât angioplastia cu balon, cât și intervenția de bypass erau posibile, au fost randomizați în vederea tratamentului prin una din aceste metode au arătat că cele două proceduri conduc la mortalitate similară atât în perioada spitalizării, cât și la 3 și 5 ani (cu excepția pacienților cu diabet zaharat, la care tratamentul chirurgical pare să se asocieze cu supraviețuire mai mare la 5 și 7 ani comparativ cu PCI). Totuși, aceste studii au arătat că până la 20% din pacienții tratați prin angioplastie cu balon au necesitat o a doua procedură de vascularizare pentru a trata restenozarea zonei afectate inițial. Progresele recente ale tehnologiei PCI (în special crearea stenturilor farmacologic active) au redus marcat necesitatea repetării procedurilor pentru a trata restenozele, incidența acestora ajungând în prezent la < 5% și, datorită lor, durabilitatea ameliorării simptomatice asigurate prin PCI (la pacienții în cazul cărora anatomia coronariană permite folosirea acestei proceduri) este aproape identică cu cea oferită de intervenția chirurgicală. Chiar și pacienții cu leziuni ale orificiului sau ale trunchiului arterei coronare stângi și funcție ventriculară stângă aproape normală au o rată < 3% a evenimentelor coronariene în primul an după montarea unui stent farmacologic activ, însă operația de bypass rămâne modalitatea preferată de revascularizare la pacienții în cazul cărora nu există factori care cresc riscul chirurgical.

Indicațiile clinice actuale pentru PCI includ spectrul larg al afecțiunilor cardiace ischemice, de la ischemia silențioasă până la angina instabilă sau infarctul miocardic acut (IM). Indicațiile detaliate sunt prezentate în ghidurile ACC/AHA, iar discuția care urmează are mai mult un caracter conceptual. Una dintre indicațiile clare pentru PCI este angina stabilă moderată cronică, persistentă în pofida tratamentului medical antianginos și cauzată de leziuni ce se pretează la intervenție prin cateterizare (Cap. 33). Dacă sunt prezente leziuni severe multiple, acestea pot fi tratate de obicei în cadrul unei singure proceduri. La pacienții cu sindroame coronariene acute, beneficiile PCI includ reducerea mortalității și a incidenței IM. În caz de angină instabilă și IM fără supradenivelarea segmentului ST (Cap. 34), studii recente care au evaluat antagoniști ai receptorilor plachetari IIb/IIIa în asociere cu montarea unui stent coronarian au arătat o reducere cu > 20% a mortalității și incidenței IM la 6 luni, precum și scăderea ratei de reinternare în spital, în comparație cu strategiile conservatoare conform cărora PCI a fost rezervată pentru pacienții cu rezultate intens pozitive la testele de efort. În cazul pacienților cu *STEMI acut* (Cap. 35), studiile care au comparat tromboliza cu angioplastia coronariană au arătat în mod consecvent că angioplastia primară (prin PTCA și montare de stent) conduce la mortalitate mai mică (5% versus 7%, $p = 0,0002$), rată mai redusă a reinfarctizării (3% versus 7%, $p = 0,0003$) și incidență mai mică a accidentelor vasculare hemoragice (0,05% versus 1%, $p = 0,0001$). Ca urmare, ghidurile actuale referitoare la PCI recomandă folosirea PCI primare la pacienții cu STEMI care se prezintă la spital în primele 12 ore de la debutul simptomelor, în situațiile în care intervenția poate fi realizată în timp util (interval prezentare-balon sau ușă-balon < 90 de minute) și de către medici cu experiență ce dispun de un laborator cu echipament adecvat.

Pe măsură ce indicațiile clinice pentru PCI au devenit mai numeroase, la fel s-a întâmplat și cu posibilitățile tehnice. În mare parte datorită introducerii unor dispozitive intervenționale performante, PCI a progresat mult față de perioada în care era indicată numai pentru tratamentul leziunilor proximale, bine delimitate, subtotale, concentrice și necalcificate. Leziunile calcificate, complexe sau difuze, răspund bine la montarea unui stent coronarian, uneori după tratament inițial cu aterectomie rotativă. Chiar și arterele coronare obstruate complet în mod cronic pot fi dilatate în mod eficace, iar prin folosirea stenturilor farmacologic active permeabilitatea pe termen lung atinge 90%. Alături de leziunile arterelor coronare native, obstrucțiile grefelor de venă safenă folosite în cadrul operațiilor de bypass pot fi de asemenea dilatate cu succes pentru a trata angina recurentă după bypass, în cadrul acestor proceduri utilizându-se dispozitivele de protecție față de embolizarea coronariană distală, care reduc incidența IM periprocedurale cauzate de tendința fragmentelor ateroembolice de a se mobiliza în cursul montării de stenturi la nivelul unor astfel de leziuni.

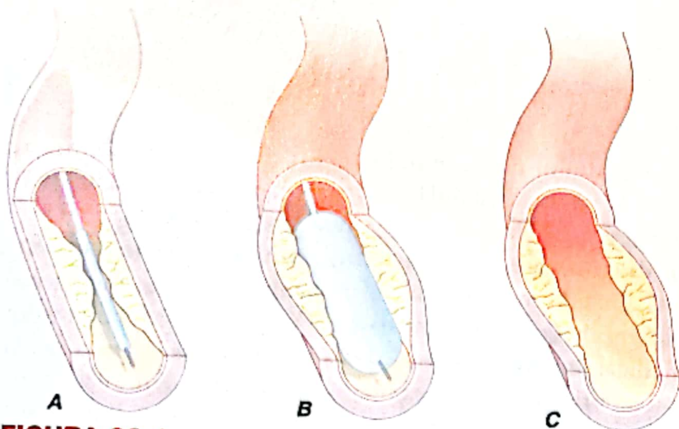


FIGURA 36-1
Principiul angioplastiei. ***A.*** Balonul dezumflat se poziționează în interiorul zonei stenozate. ***B.*** Umflarea balonului produce ruperea plăcii intimale, distensia tunicii medii și a adventicei și creșterea diametrului vascular extern. ***C.*** După dezumflarea balonului apare un recul elastic parțial al peretelui vascular, care conduce la o stenoză reziduală de 30% și la leziuni locale ale plăcii, care la angiografie se observă sub forma unor zone neclare ale conturului lumenului vascular. *[După J. T. Willerson (ed): Treatment of Heart Diseases, New York, Gower Medical, 1992.]*



FIGURA 36-2
Mecanismele restenozei. Secțiune transversală printr-o leziune de restenoză situată la nivelul arterei descendente anterioare și apărută la 5 luni după angioplastia coronariană anterioară; se observă placa aterosclerotică inițială (AS), fisura tunicii medii indusă în cursul angioplastiei și proliferarea țesutului fibrocelular (FC) care formează leziunea de restenoză. Această proliferare este unicul mecanism ce stă la baza restenozei apărute după montare de stent, pe când în cazul intervențiilor fără montare de stent (cum este angioplastia cu balon) se constată frecvent și o componentă dată de micșorarea diametrului vascular general la locul tratamentului (apărută în urma unui proces de remodelare nefavorabilă). *(După P. W. Serruys, et al.: Am J Cardiol 54:482, 1984.)*

TEHNICI ACTUALE

Deși angioplastia convențională cu balon (PTCA) oferă versatilitate anatomică și rezultate acceptabile pe termen scurt și pe termen lung, această metodă are eficacitate limitată în cazul anumitor tipuri de leziuni anatomice (de exemplu, leziuni eccentrice calcificate, leziuni ale orificiilor vaselor coronare, leziuni complicate prin formarea locală a unui tromb sau leziuni aflate la bifurcațiile vasculare). Metoda era totodată dificil de utilizat din cauza problemelor produse de reculul elastic al peretelui vascular (**Fig. 36-1**), *disecția intimei* (care conducea la ocluzia bruscă a segmentului dilatat în 3% dintre cazuri, fenomen ce impunea efectuarea de urgență a operației de bypass) și *restenoza* segmentelor dilatate, care se producea în 30-40% dintre cazuri în primele 6 luni după finalizarea inițială cu succes a tratamentului, fiind cauzată de asocierea dintre hiperplazie neointimală exagerată și contracție vasculară excesivă, produse ca răspuns la traumatismul intervențional (**Fig. 36-2**). Aceste probleme au stimulat dezvoltarea unor tehnici noi, care nu presupun folosirea unui balon și care au intrat în practica clinică de rutină la începutul anilor 1990. Folosirea stenturilor (vezi mai jos) a crescut rata de succes în faza acută la 98%, a redus incidența intervențiilor chirurgicale de urgență la 0,1% și a redus rata de restenoză la 15-20%. Incidența restenozelor a fost redusă în plus cu 5% prin introducerea în 2003 a stenturilor farmacologic active. În paralel, progresele farmacologice (în special folosirea în faza acută a agenților care blochează glicoproteina IIb/IIIa și tratamentul pe termen lung cu tienopiridine, de exemplu, clopidogrel) au crescut semnificativ siguranța intervențiilor. În mare parte, îmbunătățirile progresive ale rezultatelor obținute prin PCI în ultimii 30 ani (și astfel dezvoltarea PCI până la a deveni modalitatea dominantă de revascularizare coronariană) au la bază ameliorările progresive ale dispozitivelor pentru PCI și ale tratamentului farmacologic adjuvant.

Stenturile

Stenturile sunt dispozitive metalice cu rol de susținere, care se introduc în vasul afectat sub formă pliată, după care se fixează în poziție prin umflarea balonului cateterului. Prin folosirea unui stent se depășesc două dintre limitările principale ale dilatației cu balon – disecția locală a plăcii și reculul elastic al peretelui vascular –, astfel încât la nivelul segmentelor vasculare tratate permeabilitatea lumenului se păstrează. În Statele Unite, FDA a aprobat în 1994 primele două modele de stenturi expandabile cu balon, iar ulterior au fost aprobate mai multe modele de generația doua și a treia care puteau fi montate mai ușor în leziunile sinuoase sau localizate distal (**Fig. 36-3**). La început s-a observat că stenturile metalice erau frecvent obstruate prin tromboză

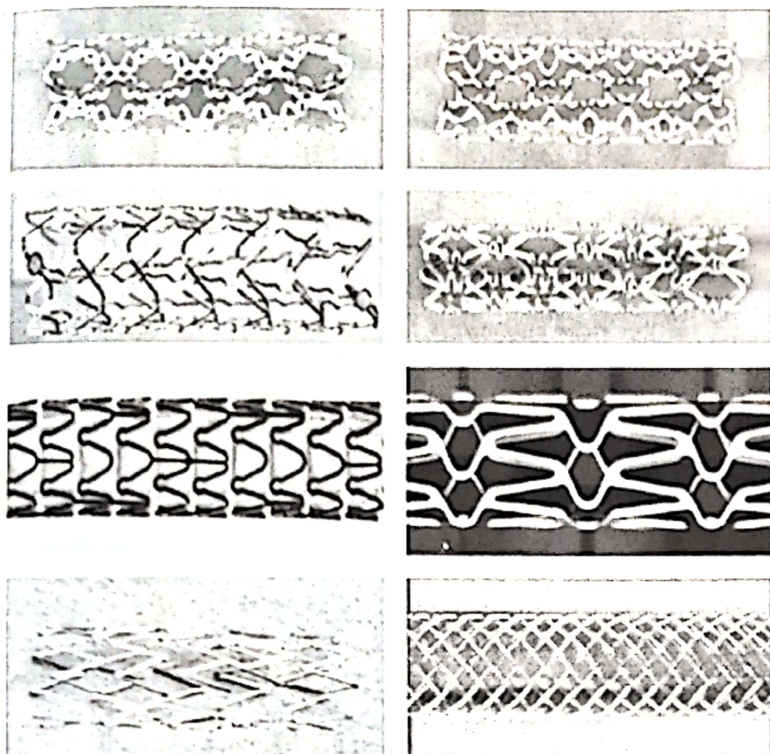


FIGURA 36-3
Diferite modele de stenturi coronariene. Fiecare model este prezentat în forma expandată. [Modificat după G. W. Stone. În D. Baim (ed). *Cardiac Catheterization, Angiography and Intervention*, 7th ed, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2006.]

locală, apărută acut (< 24 ore) sau subacut (1-14 zile, cu incidența maximă la 6 zile), acest inconvenient fiind ameliorat prin atenție crescută în cursul montării și prin folosirea terapiei antiplachetare bivalente [aspirină pe termen indefinit și blocante ale receptorilor plachetari P2Y12 (ticlopidină sau clopidogrel) timp de 2-4 săptămâni]. Alături de controlul complicațiilor legate de obstrucția vasculară apărută brusc, faptul că stenturile asigură o suprafață luminală mai mare comparativ cu angioplastia cu balon a condus la reducerea incidenței restenozei ulterioare. Restenoza apărută secundar hiperplaziei neointimale excesive produse în interiorul stentului poate fi tratată prin dilatație cu balon urmată de iradiere locală folosind particule β sau γ (brahiterapie) pentru a preveni proliferarea intimală ulterioară. În ciuda limitărilor date de tromboza subacută de stent și restenoza intrastent, ameliorarea semnificativă a eficacității terapeutice a condus la dominanța revascularizării coronariene prin cateterizare și montare de stent, în 85% din toate procedurile plasându-se unul sau mai multe stenturi.

Din anul 2004 a intrat în practica clinică conceptul de stenturi farmacologic active (folosite ca platformă de administrare locală a medicamentelor, cu scopul de a modula în mod favorabil procesul de vindecare neointimală) (**Fig. 36-4**). Au fost studiați numeroși agenți antiinflamatori și antiproliferativi, iar stenturile farmacologic active utilizate în prezent conțin sirolimus (sau un agent similar) sau paclitaxel, substanțe eliberate dintr-un polimer aplicat sub formă de înveliș pe suprafața stentului. Sirolimus este o substanță naturală cu efect imunosupresor, care oprește proliferarea celulară în G1 și care s-a dovedit că reduce numărul cazurilor de eșec terapeutic (revascularizare a vasului țintă, deces sau IM) de la 21% în cazul stenturilor simple, la 8,6%. Paclitaxelul este un inhibitor al microtubulilor care la concentrații mari poate opri diviziunea celulară în faza M și care la concentrații mai mici poate avea efecte de oprire a diviziunii în faza G1 și inhibare a motilității celulelor musculare netede, precum și efecte antiinflamatoare. Comparativ cu stenturile simple, s-a dovedit că folosirea stenturilor cu paclitaxel reduce de la 17,1% la 7,1% incidența la 12 luni a revascularizării motivate de ischemie.

Studiile desfășurate ulterior cu ambele tipuri de stenturi farmacologic active au susținut folosirea acestora la nivelul unor vase de dimensiuni variabile și a unor leziuni cu diferite lungimi, în caz de ocluzii vasculare totale sau ocluzii produse în grefe venoase, precum și la pacienți cu diabet, ratele de revascularizare a leziunii țintă fiind în general cuprinse între 4% și 6%; acest fapt a crescut durabilitatea rezultatelor obținute prin PCI, devenite astfel comparabile cu cele obținute prin intervenția chirurgicală de bypass (**Fig. 36-5**). Una dintre consecințele diminuării hiperplaziei neointimale prin folosirea stenturilor farmacologic active este vulnerabilitatea crescută față de tromboza tardivă de stent, riscul persistând timp de 3 ani după implantare și poate chiar mai mult. Ca urmare, a devenit standard prelungirea terapiei antiplachetare bivalente (aspirină și clopidogrel) până la cel puțin 12 luni după plasarea unui stent farmacologic activ, pentru a reduce riscul acestei complicații tardive severe (estimat la 0,2-0,6% anual). Însă riscul de tromboză tardivă produsă la nivelul stentului ar trebui întotdeauna avut în vedere în cursul primului an după implantarea stentului farmacologic activ, în special în situațiile în care tratamentul antiplachetar trebuie întrerupt din cauza sângerării sau a necesității unei intervenții chirurgicale.

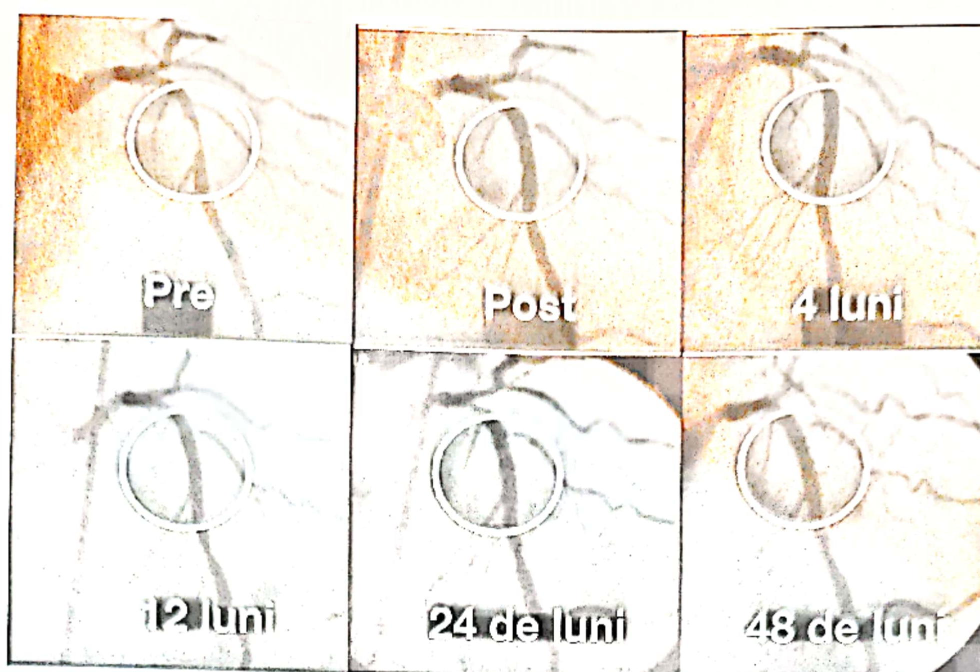


FIGURA 36-4
Rezultatele pe termen lung obținute la unul dintre cei dintâi pacienți tratați prin montarea unui stent cu sirolimus în cadrul primelor încercări efectuate la Sao Paulo. O leziune stenotică de grad înalt situată în segmentul proximal al arterei descendente anterioare stângi este stentată folosind un singur stent cu sirolimus având calibrul 3 mm. Angiografiile repetate arată menținerea permeabilității vasculare, cu diminuarea minimă a lumenului în cursul următorilor 4 ani. [Modificat după G. W. Stone. În D. Baim (ed). *Cardiac Catheterization, Angiography and Intervention*, 7th ed, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2006.]

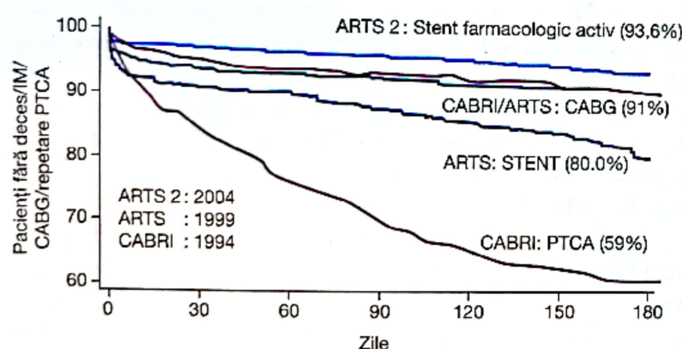


FIGURA 36-5
Ameliorarea rezultatelor obținute prin intervenție coronariană percutanată (PCI), comparativ cu cele obținute prin montarea unei grefe de bypass coronarian (CABG). Într-o serie de studii clinice desfășurate pe parcursul unei decade (1994-2004), rata supraviețuirii fără evenimente cardiovasculare la 180 zile după operația de bypass a rămas 91%. În cadrul studiului CABRI aceasta a fost net superioară rezultatelor obținute prin angioplastie coronariană transluminală percutanată (PTCA), diferența absolută fiind 32%, din cauza restenozei. În studiul ARTS această diferență a scăzut la 11% datorită folosirii stenturilor metalice. Iar în cadrul studiului ARTS 2 supraviețuirea fără evenimente cardiovasculare a pacienților tratați prin montare de stent farmacologic activ a fost chiar superioară cu 2,6% față de rezultatele obținute prin bypass. Deși loturile de pacienți nu sunt perfect comparabile, ameliorarea semnificativă a revascularizării prin folosirea stenturilor farmacologic active ar putea modifica echilibrul în favoarea PCI.

Alte tehnologii folosite în cadrul PCI

În timp ce atât angioplastia cu balon, cât și montarea de stent dilată lumenul coronarian prin exercitare de presiune asupra plăcii de aterom, aterectomia prin cateterizare produce creșterea lumenului prin îndepărtarea plăcii de aterom de la nivelul leziunii tratate. În anii 1990 au fost dezvoltate numeroase dispozitive mecanice pentru aterectomie (direcționale, rotative, extractive sau cu laser). Deși fiecare are anumite aplicații, dificultățile tehnice ridicate și complicațiile procedurale mai mari asociate cu aterectomia comparativ cu montarea de stent a limitat folosirea acestor dispozitive în situații înalt specializate (care reprezintă < 5% dintre cazurile tratate prin PCI). Când se constată prezența unor trombi intracoronarieni de mari dimensiuni se poate încerca utilizarea unor dispozitive de trombectomie (**Fig. 36-6**), cu toate că folosirea lor de rutină în caz de IM acut nu s-a dovedit a oferi beneficii în ceea ce privește corectarea modificărilor segmentului ST sau volumul final al zonei de infarct, iar un studiu a arătat chiar o asociere între aceste metode și creșterea ratei complicațiilor. Folosirea unor dispozitive care protejează împotriva emboliilor (de exemplu, filtre distale; dispozitive de ocluzie/aspirare) s-ar putea dovedi utilă în cazul tratamentului leziunilor situate la nivelul unei grefe de venă safenă sau al altor leziuni în cazul cărora există risc crescut de eliberare a unor fragmente tisulare ce ar putea compromite microcirculația miocardică distală. Și în acest caz studiile care au evaluat folosirea de

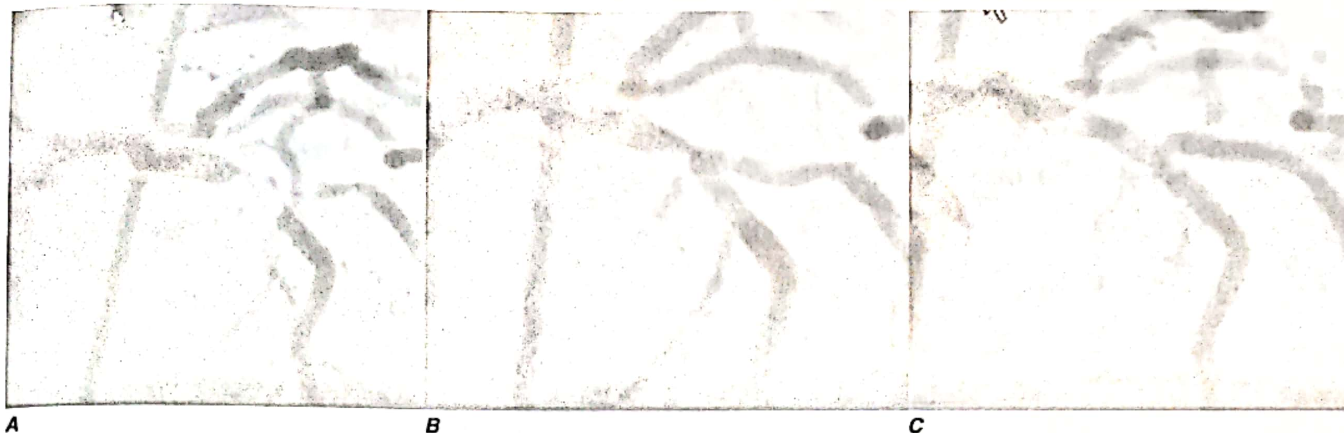


FIGURA 36-6

Diagnosticarea și tratamentul unui infarct miocardic acut de perete anterior. La acest pacient există un defect subocluziv de umplere al arterei descendente anterioare stângi (*A*), care este corectat prin trombectomie cu scopul de a expune leziunea subiacentă (*B*), aceasta fiind tratată ulterior prin montarea unui stent bifurcat în artera descendentă anterioară și ramura diagonală afectată (*C*).

rutină a metodelor de protecție față de embolizarea distală la pacienții cu STEMI nu au dovedit obținerea unor beneficii în ceea ce privește viabilitatea miocardică.

EFECTUAREA PCI

Procedura debutează prin inserția percutanată a unui ghid arterial și efectuarea angiografiei coronariene (Cap. 13). Leziunile țintă pentru PCI sunt identificate, după care se planifică ordinea în care vor fi tratate și strategia terapeutică ce va fi aplicată pentru fiecare. Tratamentul anticoagulant se realizează cu heparină nefracționată [50-70 UI/kg, astfel încât APTT să fie 250-300 de secunde (ușor mai mic în cazul în care se administrează concomitent și un inhibitor al glicoproteinei IIb/IIIa)] sau cu un inhibitor direct al trombinei (de exemplu, bivalirudină). Înainte de procedură se administrează aspirină (325 mg/zi), iar imediat înainte de PCI sau la finalizarea acesteia se administrează clopidogrel în doză de încărcare (300-600 mg). La nivelul orificiului arterei coronare afectate se introduce un cateter de ghidare al cărui diametru extern poate fi identic cu cel al cateterului folosit în cadrul angiografiei diagnostice (6F = 2 mm), însă care are lumenul mai mare pentru a permite introducerea balonului și a stentului. Sub ghidaj fluoroscopic, un fir ghid manevrabil cu grosimea de 0,4 mm este avansat prin zona de stenoză până în segmentul vascular situat distal de leziune, în scopul de a permite introducerea unui balon pentru inițierea dilatării (a cărui grosime este cu aproximativ 0,5 mm mai mică decât calibrul normal estimat al vasului țintă). Balonul este umflat sub presiune (de obicei 6-16 atmosfere) folosind substanță de contrast diluată, astfel încât orice neregularitate a conturului să dispară și stenoza să fie parțial corectată.

În cazul în care leziunea este foarte calcificată, simpla predilatare cu balon ar putea fi insuficientă și aterectomia rotativă poate fi necesară pentru a îndepărta calcificările luminale superficiale și a crește astfel complianța leziunii. Firul ghid este lăsat pe loc în timp ce balonul pentru predilatare este îndepărtat și un stent farmacologic activ având dimensiunile potrivite (astfel încât să acopere segmentul afectat și câte 5 mm de o parte și de alta a leziunii) este avansat în poziție. Ulterior balonul de angioplastie pe care este montat stentul este umflat la 14-16 atmosfere pentru a fixa stentul, acesta putând fi pe urmă dilatat suplimentar (în funcție de necesități) folosind presiuni mari, aplicate cu ajutorul unui balon de postdilatare. Calitatea rezultatului se evaluează prin repetarea angiografiei (și uneori prin ecografie intravasculară), înainte de a trece la tratamentul altor leziuni semnificative. Leziunile situate la bifurcații vasculare pot fi tratate fie prin montarea unui stent farmacologic activ în vasul principal și „salvarea" ramificației compromise prin dilatare cu balon, fie prin oricare dintre numeroasele strategii de montare a unor stenturi farmacologic active atât în vasul principal, cât și în ramificația afectată.

În funcție de numărul și complexitatea leziunilor tratate, o procedură PCI tipică durează 60-90 de minute și în cursul acesteia se folosește un volum de 150-250 ml substanță de contrast. La finalul procedurii nu se mai administrează terapie antitrombinică (heparină sau bivalirudină), însă administrarea unui blocant al receptorilor IIb/IIIa poate fi continuată până la 18 ore. Cateterul de ghidare introdus în sistemul arterial poate fi scos manual, după ce efectul anticoagulant a dispărut (de obicei la 2-4 ore după finalizarea procedurii), sau poate fi îndepărtat imediat folosind o metodă specială de sigilare a locului de abord vascular (unul sau mai multe dopuri de colagen, suturi sau cleme metalice). Pacientul este transportat la salon pentru a fi monitorizat în cursul nopții, înainte de a fi externat a doua zi cu tratament antiplachetar bivalent. Înainte de externare se efectuează o electrocardiogramă (ECG) și se dozează biomarkerii cardiaci (fracțiunea CK-MB), pentru a vedea dacă nu s-a produs necroză miocardică periprocedurală

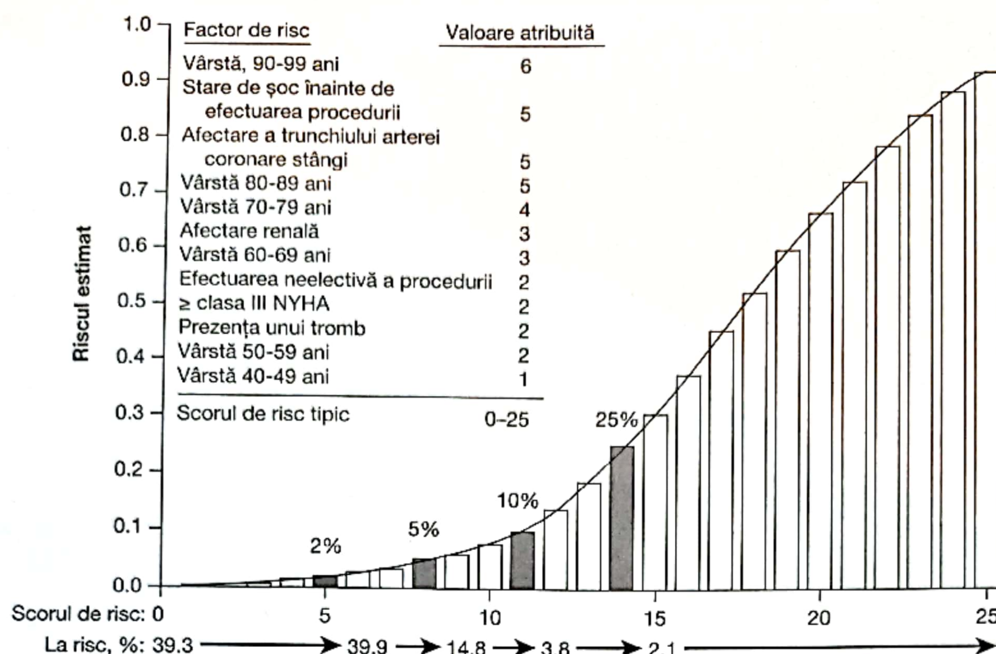


FIGURA 36-7
Scorul clinicii Mayo, indicator al riscului de deces. Acest scor presupune atribuirea unor valori întregi pentru fiecare dintre variabilele clinice menționate; la final toate valorile se adună și suma indică poziția pe axa x, iar riscul estimat de deces poate fi citit în mod direct la nivelul corespunzător al axei y. 2% dintre pacienții cu un scor total > 14 prezintă o mortalitate procedurală așteptată de 25%. *(După M. Singh et al., J Am Coll Cardiol 40:387, 2002.)*

fără apariția de unde Q. În 3-5% dintre cazuri se observă creșterea nivelului CK-MB < 5 ori valoarea maximă a normalului; aceasta ar trebui avută în vedere, dar în general nu impune modificarea tratamentului ulterior. Creșterile mai mari, sau apariția modificărilor ECG, în special dacă sunt însoțite de persistența sau reapariția durerii toracice, sugerează apariția unei complicații procedurale (cum ar fi ocluzia vasculară sau pierderea unei ramificații a segmentului stentat) și poate impune repetarea angiografiei coronariene diagnostice pentru a evalua, exclude sau trata astfel de probleme.

În momentul externării i se reamintește pacientului importanța terapiei antiplachetare bivalente; de obicei, acesta își poate relua munca după 2-3 zile. În absența recurențelor de durere toracică sugestivă pentru ischemie miocardică nu se efectuează de obicei nicio procedură specifică de monitorizare, însă este deosebit de importantă modificarea factorilor de risc coronarian prezenți (aspect care include de obicei și încercările de normalizare a valorilor lipidelor sangvine). În realitate, cauza principală a recurențelor clinice în primii 5 ani după montarea cu succes a unui stent prin PCI este progresia bolii la nivelul unui alt segment coronarian (unde nu a fost montat stent).

Complicațiile severe ale procedurilor moderne de PCI sunt rare, mortalitatea în cazul efectuării elective fiind < 0,3% (**Fig. 36-7**). Pe măsură ce intervențiile de acest tip au fost folosite în situații tot mai complexe (boală multivasculară, leziuni situate la bifurcațiile vaselor, leziuni pe grefe venoase sau leziuni de trunchi coronarian) la pacienți cu sindroame coronariene acute sau funcție ventriculară mult diminuată, mortalitatea medie a rămas 1-1,5%. Rata ocluziei vasculare acute (care impune intervenția chirurgicală de urgență) a scăzut la 0,1%, însă ghidurile actuale de PCI stipulează încă necesitatea efectuării PCI elective în instituții unde există posibilitatea tratamentului chirurgical imediat. Perforarea unei artere coronare a fost o complicație extrem de rar întâlnită în cazul angioplastiei convenționale cu balon, însă poate apărea la până la 1% dintre pacienții tratați prin proceduri de aterectomie agresivă și este uneori întâlnită după montarea de stent. Chiar și perforațiile de mici dimensiuni ale segmentului vascular distal cauzate de firul ghid folosit la angioplastie pot cauza hemopericard semnificativ, care impune efectuarea de urgență a pericardiocentezei în condițiile unui tratament anticoagulant și antiplachetar intensiv. Așadar, este important ca cei care efectuează PCI să fie capabili să trateze acest tip de perforații prin efectuarea imediată a ocluziei cu balon, montarea de bobine endovasculare embolice pentru perforațiile ramificațiilor vasculare cu calibru redus și plasarea unor stenturi cu membrană în cazul perforării unor vase mari. În final trebuie reamintit că în cazul intervențiilor prin cateterizare există posibilitatea de apariție a tuturor complicațiilor cateterizării diagnostice, inclusiv complicațiile la locul abordului vascular, accidente vasculare sau nefropatie cauzată de substanța de contrast (la pacienții sensibili). Însă în majoritatea cazurilor revascularizarea coronariană prin cateterizare oferă o alternativă sigură și eficace la revascularizarea chirurgicală.

INTERVENŢII NON-CORONARIENE

Deoarece ateroscleroza este o boală sistemică (nefiind limitată la arterele coronare), se întâmplă tot mai frecvent ca intervenţii percutanate similare să fie efectuate pentru leziuni ale arterelor carotide, renale sau ale extremităţilor inferioare. Când există indicaţie clinică, aceste proceduri se pot asocia cu PCI. Intervenţiile prin cateterizare se pot utiliza şi pentru tratamentul anomaliilor cardiace structurale (de exemplu, defect septal atrial, persistenţă de fereastră ovală) sau al valvulopatiilor cardiace. Valvuloplastia cu balon a devenit modalitatea terapeutică principală a stenozei mitrale (Cap. 20), iar diferite metode de tratament prin cateterizare sunt perfectate în vederea reparării percutanate a valvei mitrale în caz de insuficienţă mitrală şi înlocuirea percutanată a valvei aortice în caz de stenoză aortică severă la pacienţi în cazul cărora înlocuirea valvulară pe cale chirurgicală este contraindicată.

REZUMAT

În ultimii ani au fost dezvoltate noi tehnici (cum ar fi montarea de stent) şi regimuri terapeutice, iar practica clinică a fost ameliorată datorită medicinii „bazate pe dovezi", fapt care a permis dezvoltarea revascularizării prin cateterizare (PCI) de la o curiozitate procedurală la ceea ce în prezent reprezintă forma dominantă de revascularizare coronariană. Pe măsură ce rezultatele pe termen scurt şi pe termen lung se ameliorează, iar numărul procedurilor continuă să crească, ritmul dezvoltării devine tot mai accelerat. Tehnici similare de cateterizare sunt utilizate în prezent pentru leziuni situate în alte regiuni ale circulaţiei arteriale, precum şi pentru corectarea defectelor structurale cardiace (la pacienţi selectaţi).

BIBLIOGRAFIE

ANTMAN E. M. et al.: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction - executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 1999 guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction). *J Am Coll Cardiol* 44:671, 2004.

BAIM D. S.: Percutaneous balloon angioplasty and general coronary intervention, in *Cardiac Catheterization, Angiography, and Intervention*, 7th ed, D Baim (ed). Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2006.

HIRSH A. T. et al.: ACC/AHA 2005 practice guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric and abdominal aortic): Executive summary. *Circulation* 113, 1474, 2006.

KEELEY E. C. et al.: Should patients with acute myocardial infraction be transferred to a tertiary center for primary angioplasty or receive it at qualified hospitals in the community? The case for emergency transfer for primary percutaneous coronary intervention. *Circulation* 112:3520, 2005.

MORENO R. et al.: Drug-eluting stent thrombosis: Results from a pooled analysis including 10 randomized studies. *J Am Coll Cardiol* 45:954, 2005.

RESNIC F. et al: Percutaneous coronary and valvular intervention, in *Braunwald's Heart Disease*, 8th ed, P. Libby et al. (eds). Philadelphia, Elsevier Saunders, 2008.

SERRUYS P. W. et al.: Coronary-artery stents. *N Engl J Med* 354: 483, 2006.

SMITH S. C. et al.: ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention - summary article.A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention). *Circulation* 113: 156, 2006.

WHITE C.J.: Catheter-based therapy for atherosclerotic renal artery stenosis. *Circulation* 113:1464, 2006.

YADAV J. S. et al.: Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Eng J Med* 351:1493, 2004.

CAPITOLUL 37

BOALA VASCULARĂ HIPERTENSIVĂ

Theodore A. Kotchen

Hipertensiunea arterială dublează riscul de apariție a bolilor cardiovasculare, cum sunt cardiopatia ischemică (CHD), insuficiența cardiacă congestivă (ICC), accidentele vasculare cerebrale ischemice și hemoragice, insuficiența renală și arteriopatiile periferice. Adeseori hipertensiunea arterială se asociază cu alți factori de risc pentru bolile cardiovasculare, al căror risc de apariție este proporțional cu numărul și severitatea acestor factori. Deși tratamentul antihipertensiv reduce complicațiile cardiovasculare și renale, foarte multe persoane cu hipertensiune arterială sunt netratate sau primesc tratament inadecvat.

EPIDEMIOLOGIE

Valoarea presiunii sangvine, rata de creștere a presiunii sangvine odată cu vârsta și prevalența hipertensiunii arteriale variază atât de la o țară la alta, cât și între subpopulațiile aceleiași țări. Hipertensiunea afectează toate populațiile, cu excepția unui număr redus de indivizi care trăiesc în societăți primitive și izolate din punct de vedere cultural. Se estimează că această boală este responsabilă pentru 6% din mortalitatea mondială. În societățile industrializate, presiunea sangvină crește constant în cursul primelor două decade de viață. La copii și adolescenți, nivelul presiunii sangvine este influențat de procesele de creștere și maturare. Presiunea sangvină se mărește de-a lungul timpului la copii, precum și între adolescență și perioada de adult tânăr. În Statele Unite, presiunea sistolică medie este mai mare la bărbați decât la femei la începutul perioadei adulte, însă la persoanele vârstnice rata de creștere a presiunii odată cu vârsta devine mai mare la femei. Ca urmare, la indivizii peste 60 de ani presiunea sangvină sistolică este mai mare la femei decât la bărbați. În cazul adulților, presiunea diastolică se mărește de asemenea progresiv odată cu vârsta până la aproximativ 55 de ani, după care tinde să scadă. Consecința este creșterea presiunii pulsului (diferența dintre presiunea sistolică și cea diastolică) după vârsta de 60 de ani.

În Statele Unite, pe baza National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), 28,7% (prevalență ajustată în funcție de vârstă) dintre adulții americani sau aproximativ 58,4 milioane de indivizi, au hipertensiune arterială (definită ca oricare dintre următoarele: presiune sangvină sistolică ≥ 140 mmHg; presiune sangvină diastolică ≥ 90 mmHg; tratament antihipertensiv). Prevalența hipertensiunii este 33,5% la persoanele de rasă neagră, 28,9% la cele non-hispanice de rasă albă și 20,7% la mexicanii americani. Numărul cazurilor de hipertensiune arterială crește cu vârsta, iar la populația ≥ 60 de ani prevalența hipertensiunii este 65,4%. Dovezi recente sugerează că prevalența hipertensiunii arteriale în Statele Unite este în creștere, posibil din cauza prevalenței tot mai mari a obezității. Prevalența hipertensiunii arteriale și mortalitatea prin accident vascular cerebral sunt mai mari

în partea de sud-est a Statelor Unite comparativ cu alte regiuni. La afroamericani, comparativ cu persoanele de rasă caucaziană, hipertensiunea arterială apare mai devreme, este în general mai severă și se asociază cu morbiditate și mortalitate mai mari prin accident vascular cerebral, hipertrofie ventriculară stângă, ICC și boală renală în stadiu terminal (ESRD = *end-stage renal disease*).

La variațiile regionale și rasiale ale presiunii sangvine și ale prevalenței hipertensiunii arteriale par a contribui atât factori de mediu, cât și factori genetici. Studiile care au analizat societățile în curs de „culturalizare" și persoanele care au migrat din regiuni cu grad mai redus de urbanizare indică prezența unei influențe profunde a mediului asupra presiunii sangvine. Obezitatea și creșterea ponderală sunt factori de risc puternici și independenți pentru hipertensiunea arterială. Se estimează că 60% dintre persoanele cu hipertensiune arterială depășesc greutatea normală cu > 20%. În cadrul diferitelor populații, prevalența hipertensiunii este asociată cu aportul dietetic de NaCl, iar creșterea odată cu vârsta a presiunii sangvine ar putea fi augmentată de consumul crescut de sare. De asemenea, la riscul ridicat de hipertensiune pare a contribui aportul dietetic scăzut de calciu și potasiu. Alți factori de mediu care favorizează apariția hipertensiunii arteriale sunt: consumul de alcool, stresul psihosocial și nivelul redus al activității fizice.

Studiile care au evaluat copii dați spre adopție, gemeni și diverse familii arată că valoarea presiunii sangvine și hipertensiunea arterială au o componentă ereditară semnificativă. Studiile familiale în care mediul a fost același pentru toți membrii familiei indică faptul că gradul de transmitere ereditară a presiunii sangvine este de 15-35%. În cazul studiilor efectuate la copii gemeni, transmiterea ereditară estimată este aproximativ 60% la genul masculin și 30-40% la genul feminin. Hipertensiunea arterială înainte de vârsta de 55 de ani apare de 3,8 ori mai frecvent la persoanele cu antecedente familiale de hipertensiune. Deși pentru cauze relativ rare de hipertensiune a fost identificată etiologia genetică specifică, la majoritatea pacienților hipertensivi etiologia rămâne incertă. Este foarte probabil ca în aceste situații hipertensiunea arterială să reprezinte o afecțiune poligenică, în care una sau mai multe gene acționează împreună cu factorii de mediu și influențează numai în mică măsură presiunea sangvină.

CONSIDERAȚII GENETICE



Deși în forme rare de hipertensiune cu transmitere mendeliană au fost identificate variante genetice specifice (Tabelul 37-4), aceste variante nu sunt aplicabile majorității (> 98%) pacienților cu hipertensiune esențială.



Nivelul presiunii sangvine reflectă contribuția multor gene care interacționează între ele și cu factorii de mediu. Hipertensiunea esențială este o afecțiune poligenică, iar pacienții sunt purtătorii unor subseturi diferite de gene care conduc la creșterea presiunii sangvine și la diferite fenotipuri asociate cu hipertensiunea arterială (de exemplu, obezitate, dislipidemie, rezistență la insulină).

Pentru identificarea genelor specifice implicate în apariția hipertensiunii se utilizează mai multe strategii. Modelele animale (care includ șobolani împerecheați selectiv și linii de descendență congenică) sunt instrumente puternice pentru evaluarea locilor și a genelor asociate cu hipertensiunea. Strategiile de marcare genomică comparativă permit identificarea regiunilor sintenice dintre șobolan și om care ar putea fi implicate în reglarea presiunii sangvine. În cadrul studiilor de linkage sunt examinați diverși markeri genetici polimorfi localizați la diverse distanțe de-a lungul fiecărui cromozom. Informațiile de linkage sunt acumulate pe familii, iar unitatea familială minimă conține cel puțin două rude, adeseori frați sau surori. Până în prezent, scanarea genomică pentru hipertensiune a produs rezultate inconsecvente. În studii complementare de asociere, diferite alele (sau combinații de alele situate în loci diferiți) ale anumitor gene sau localizate în regiuni cromozomiale specifice sunt comparate între pacienții hipertensivi și cei normotensivi (aceștia din urmă alcătuind lotul de control). Dovezi actuale sugerează că genele care codifică componentele sistemului renină-angiotensină-aldosteron, precum și polimorfismele angiotensinogenului și a enzimei de conversie a angiotensinei (ECA), au legătură cu apariția hipertensiunii arteriale și cu sensibilitatea presiunii sangvine la aportul dietetic de NaCl. De asemenea, se consideră că gena alfa-adducinei este implicată în creșterea absorbției tubulare renale de sodiu, iar unele variante ale acestei gene par să se asocieze cu hipertensiune arterială și sensibilitate la sare a presiunii sangvine. Alte gene care ar putea avea rol în hipertensiune sunt cele care codifică receptorul AT_1, aldosteron sintetaza și receptorul β_2-adrenergic.

Unele dovezi preliminarii sugerează că ar putea exista și factori genetici care determină organele afectate cel mai mult de hipertensiune. Studii familiale indică transmiterea ereditară semnificativă a masei ventriculare stângi, existând variații individuale considerabile în ceea ce privește răspunsurile cordului la hipertensiune. Studii familiale și variații ale unor gene candidate asociate cu leziunile renale sugerează că factorii genetici contribuie și la apariția nefropatiei hipertensive. Anumite variante genetice au fost asociate cu riscul de cardiopatie ischemică și accident vascular.

În viitor, pe baza analizei ADN-ului, va deveni probabil posibilă prezicerea riscului individual de apariție a hipertensiunii arteriale și a leziunilor organelor țintă, precum și identificarea pacienților care răspund la clase specifice de agenți antihipertensivi. Totuși, cu excepția afecțiunilor hipertensive monogenice, relativ rare, alte variante genetice asociate cu hipertensiune nu sunt momentan confirmate, iar etapele intermediare prin care aceste variante afectează presiunea sangvină rămân a fi determinate.

MECANISMELE HIPERTENSIUNII ARTERIALE

Pentru a dispune de o imagine generală necesară înțelegerii patogenezei și opțiunilor terapeutice ale afecțiunilor hipertensive, este utilă înțelegerea factorilor implicați în

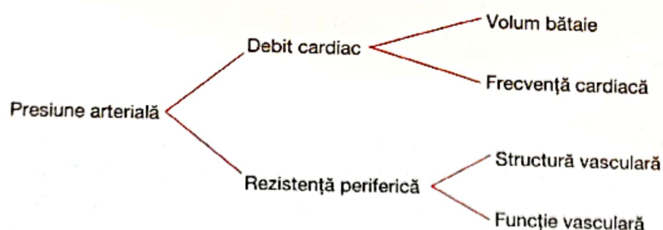


FIGURA 37-1
Factorii determinanți ai presiunii arteriale.

reglarea presiunii sangvine atât în condiții normale, cât și patologice. Presiunea arterială depinde de rezistența periferică și de valoarea debitului cardiac (**Fig. 37-1**). Debitul cardiac este proporțional cu volumul bătaie și frecvența cardiacă; la rândul său, volumul bătaie este dependent de contractilitatea miocardului și de volumul compartimentului vascular. Rezistența periferică este influențată de modificările funcționale și organice ale arterelor mici (cu diametru luminal 100-400 μm) și ale arteriolelor.

VOLUMUL INTRAVASCULAR

Volumul vascular este un factor determinant principal al presiunii arteriale pe termen lung. Deși spațiul lichidian extracelular este compus din spațiile vascular și interstițial, modificările volumului lichidian extracelular total sunt în general asociate cu variații proporționale ale volumului sangvin. Ionii de sodiu sunt localizați predominant extracelular și reprezintă un factor determinant principal al volumului de fluid extracelular. Când aportul de NaCl depășește capacitatea renală de excreție a sodiului, volumul vascular inițial se mărește, iar debitul cardiac crește. Însă numeroase paturi vasculare (inclusiv renal și cerebral) au capacitatea de autoreglare a fluxului sangvin, iar pentru menținerea unui debit constant orice creștere a presiunii arteriale trebuie să se asocieze cu creșterea rezistenței vasculare, deoarece:

$$\text{Fluxul sangvin} = \frac{\text{presiunea la nivelul patului vascular}}{\text{rezistența vasculară}}$$

Creșterea inițială a presiunii sangvine ca răspuns la expansiunea volumului vascular este determinată de creșterea debitului cardiac; însă pe măsură ce timpul trece, rezistența periferică se mărește și debitul cardiac revine la normal. Efectul sodiului asupra presiunii sangvine este dependent de asocierea cu clorul; sărurile de sodiu care nu conțin clor influențează puțin sau chiar deloc presiunea sangvină. Pe măsură ce presiunea arterială crește ca răspuns la aportul crescut de NaCl, excreția urinară de sodiu devine mai mare și echilibrul sodiului este menținut pe seama presiunii arteriale crescute. Mecanismul acestui fenomen de „natriureză prin presiune" are la bază creșterea ușoară a ratei de filtrare glomerulară, scăderea capacității de absorbție a tubulilor renali și posibil acțiunea unor efectori hormonali precum factorul natriuretic atrial. La persoanele cu afectarea capacității de excreție a sodiului, pentru realizarea natriurezei și stabilirea echilibrului ionilor de sodiu este necesară creșterea mai accentuată a presiunii arteriale.

Hipertensiunea dependentă de NaCl poate fi consecința scăderii capacității renale de excreție a sodiului, secundară unei afecțiuni renale intrinseci sau producției crescute de hormoni care induc retenție salină (mineralocorticoizi) prin creșterea reabsorbției tubulare renale a ionilor de sodiu. De asemenea, reabsorbția tubulară renală de sodiu poate fi amplificată de creșterea activității nervilor renali. În fiecare din aceste situații, pentru stabilirea echilibrului ionilor de sodiu (adică pentru apariția natriurezei de presiune) este necesară creșterea mai accentuată a presiunii arteriale. În mod contrar, afecțiunile manifestate prin pierdere de sare se asociază cu scăderea presiunii sangvine. Un exemplu extrem de hipertensiune dependentă de volum este ESRD. La aproximativ 80% dintre acești pacienți, volumul vascular și hipertensiunea arterială pot fi controlate cu ajutorul unui program adecvat de dializă; la ceilalți aproximativ 20%, mecanismul hipertensiunii arteriale are probabil legătură cu creșterea activității sistemului renină-angiotensină și este probabil a se obține un răspuns prin blocada farmaceutică a acestuia.

SISTEMUL NERVOS AUTONOM

Sistemul nervos autonom menține homeostazia cardiovasculară prin reglarea presiunii, a volumului și a activității diferiților receptori. Reflexele adrenergice modulează presiunea sangvină pe termen scurt, iar funcția adrenergică, în asociere cu factori hormonali și volemici, contribuie la reglarea presiunii arteriale pe termen lung. Cele trei catecolamine endogene sunt norepinefrina, epinefrina și dopamina. Toate trei joacă roluri importante în reglarea cardiovasculară tonică și fazică. Neuronii adrenergici sintetizează norepinefrină și dopamină (un precursor al norepinefrinei) și le depozitează în vezicule intracelulare. În urma stimulării neuronale, acești neurotransmițători sunt eliberați în fanta sinaptică și acționează la nivelul receptorilor prezenți pe țesuturile țintă. Ulterior, transmițătorul este metabolizat sau recaptat în neuroni printr-un proces activ. Epinefrina este sintetizată în medulosuprarenală și eliberată în circulație sub acțiunea unor stimuli specifici.

Activitățile receptorilor adrenergici sunt mediate de proteine reglatorii care leagă nucleotide cu guanozină (proteine G) și de concentrațiile intracelulare ale mesagerilor secundari generați în aval. Pe lângă afinitatea și densitatea receptorilor, răspunsul fiziologic la catecolamine este influențat și de eficiența mecanismului de cuplare dintre receptor și efectori, într-o zonă situată „distal" de regiunea pentru atașarea ligandului. Diferitele regiuni ale receptorului sunt relativ specifice atât pentru transmițător (ligand), cât și pentru răspunsul generat în urma atașării acestuia. Norepinefrina și epinefrina sunt agoniști pentru toate subtipurile de receptori adrenergici, însă au afinități diferite. În funcție de aspecte fiziologice și farmacologice, receptorii adrenergici au fost împărțiți în două tipuri principale: α și β. Aceste categorii au fost subîmpărțite în receptori α_1, α_2, β_1 și β_2. Studii de clonare moleculară efectuate

recent au pus în evidență și alte subtipuri. Receptorii α interacționează mai puternic și sunt activați mai intens de norepinefrină decât de epinefrină, în timp ce pentru receptorii β situația este inversă. Receptorii α_1 sunt localizați pe celulele musculare netede postsinaptice și activarea lor produce vasoconstricție. Receptorii α_2 sunt situați la nivel presinaptic, pe membranele terminațiilor fibrelor nervoase postganglionare care sintetizează norepinefrină. Când sunt activați de catecolamine, receptorii α_2 acționează ca elemente de control prin feedback negativ, inhibând eliberarea de norepinefrină. Diferitele clase de medicamente antihipertensive reduc simularea simpatică prin inhibarea receptorilor α_1 sau activarea receptorilor α_2. Stimularea receptorilor miocardici β_1 crește viteza și forța contracției cardiace, mărind debitul cardiac. Activarea receptorilor β_1 stimulează totodată și eliberarea renală de renină. O altă clasă de agenți antihipertensivi acționează prin inhibarea receptorilor β_1. Stimularea receptorilor β_2 de către epinefrină relaxează musculatura netedă vasculară, producând vasodilatație.

Nivelul catecolaminelor circulante poate afecta numărul receptorilor adrenergici din diverse țesuturi. Scăderea numărului de receptori (*downregulation*) poate fi consecința concentrației ridicate a catecolaminelor și oferă o explicație pentru diminuarea responsivității la catecolamine (fenomen numit tahifilaxie). De exemplu, pacienții cu feocromocitom prezintă adeseori hipotensiune ortostatică, probabil din cauza absenței vasoconstricției induse de norepinefrină, care apare în mod normal atunci când se trece la ortostatism. În mod invers, reducerea cronică a nivelului de neurotransmițători conduce la creșterea numerică a receptorilor adrenergici (*upregulation*), ceea ce crește responsivitatea la acțiunea neurotransmițătorilor. Administrarea cronică a medicamentelor care blochează receptorii adrenergici conduce la creșterea numărului de receptori, iar întreruperea tratamentului induce o stare de hipersensibilitate temporară față de stimularea simpatică. De exemplu, clonidina este un agent antihipertensiv care acționează la nivel central prin activarea receptorilor α_2, astfel încât inhibă stimularea simpatică. În cazul întreruperii bruște a tratamentului cu clonidină, pacienții dezvoltă hipertensiune reactivă, probabil din cauza creșterii numărului de receptori $\alpha 1$ în cursul tratamentului.

Presiunea sangvină este reglată în mod continuu prin acțiunea mai multor reflexe. Un baroreflex arterial este mediat de terminații nervoase senzoriale activate de distensia peretelui vascular, localizate în sinusurile carotide și în arcul aortic. Rata impulsurilor emise de acești baroreceptori crește odată cu presiunea arterială, efectul fiind diminuarea stimulării simpatice și reducerea consecutivă a presiunii arteriale și a frecvenței cardiace. Acesta este un mecanism primar de atenuare rapidă a fluctuațiilor acute ale presiunii arteriale, care se produc în momentul modificărilor posturale, situațiilor de stres sau al variațiilor volemice. Însă activitatea acestui baroreflex scade sau se adaptează în cazul creșterilor susținute ale presiunii arteriale, deoarece baroreceptorii se reglează pentru valori mai mari ale presiunii. Pacienții cu neuropatie autonomă și disfuncție a baroreflexului au presiune sangvină foarte variabilă și puseuri hipertensive dificil de controlat.

Cel mai clar exemplu de hipertensiune arterială secundară creșterii producției de catecolamine este cea prezentă la pacienții cu feocromocitom. Presiunea sangvină poate fi redusă prin excizia chirurgicală a tumorii sau prin tratament farmacologic (administrând un antagonist al receptorilor α_1 sau un inhibitor al tirozin-hidroxilazei, enzima de care depinde cel mai mult viteza biosintezei catecolaminelor). Creșterea activității simpatice contribuie și la alte forme de hipertensiune. Medicamentele care blochează sistemul nervos simpatic sunt agenți antihipertensivi cu potență înaltă, ceea ce indică faptul că sistemul nervos simpatic deține un rol permisiv (dar probabil nu cauzal) în menținerea hipertensiunii arteriale.

SISTEMUL RENINĂ-ANGIOTENSINĂ-ALDOSTERON

Sistemul renină-angiotensină-aldosteron contribuie la reglarea presiunii arteriale în principal prin proprietățile vasoconstrictoare ale angiotensinei II și prin retenția de sodiu produsă de aldosteron. Renina este o aspartil-protează sintetizată sub forma unui precursor fără activitate enzimatică numit prorenină. Cea mai mare parte a reninei circulante este produsă în segmentul aferent al arteriolelor renale (de către celulele juxtaglomerulare), situat în vecinătatea glomerulului și a unui grup de celule senzoriale localizate la capătul distal al ansei Henle (macula densa). Prorenina poate fi secretată direct în circulație sau poate fi activată în interiorul celulelor secretorii și eliberată sub formă de renină activă. Deși la om nivelul plasmatic al proreninei este de 2-5 ori mai mare decât al reninei, se pare că prorenina nu contribuie la activitatea fiziologică a acestui sistem. Există trei stimuli principali ai secreției de renină: (1) diminuarea transportului de NaCl la nivelul porțiunii groase a brațului ascendent al ansei Henle (mecanism dependent de macula densa); (2) scăderea presiunii sau a gradului de distensie la nivelul arteriolei renale aferente (mecanism dependent de baroreceptori); (3) stimularea simpatică a celulelor secretoare de renină, mediată de receptori adrenergici $\beta 1$. În mod invers, secreția de renină este inhibată de creșterea transportului NaCl în porțiunea groasă a brațului ascendent al ansei Henle, creșterea distensiei arteriolei renale aferente și blocarea receptorilor β_1. În plus, secreția de renină poate fi modulată de numeroși factori umorali, inclusiv de nivelul angiotensinei II. Angiotensina II inhibă direct eliberarea de renină, acționând la nivelul receptorilor tip 1 pentru angiotensină II prezenți la nivelul celulelor juxtaglomerulare, iar secreția de renină crește în urma blocadei farmacologice a enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) sau a receptorilor pentru angiotensină II.

Odată eliberată în circulație, renina activă clivează angiotensinogenul și dă naștere unei decapeptide inactive numită angiotensină I (Fig. 37-2). Enzima de conversie, localizată predominant (însă nu exclusiv) la nivelul circulației pulmonare, transformă angiotensina I într-o octapeptidă activă numită angiotensină II, cu eliberarea dipeptidei C-terminale (histidil-leucină). Aceeași enzimă de conversie clivează numeroase alte peptide, de exemplu bradikinina

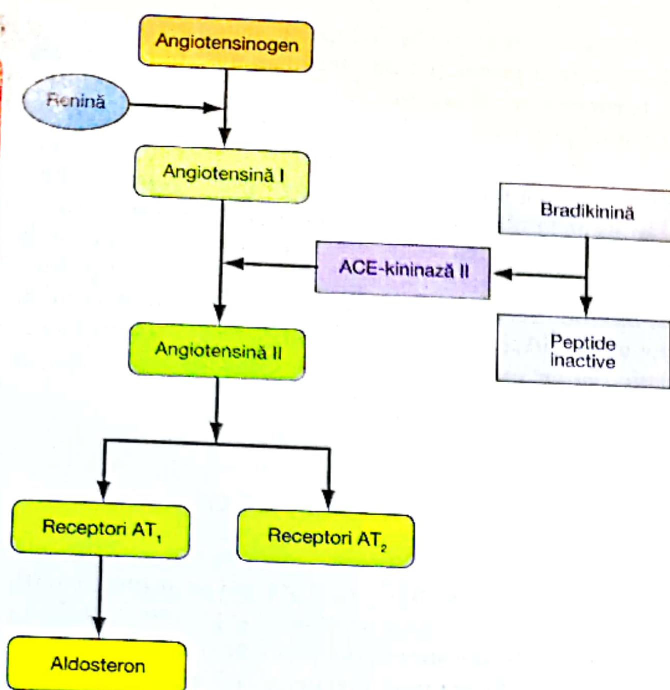


FIGURA 37-2
Axa renină-angiotensină-aldosteron.

(substanță vasodilatatoare pe care o inactivează). Acționând în principal prin intermediul receptorilor tip 1 pentru angiotensină II (AT_1) localizați pe membranele celulare, angiotensina II exercită un efect vasopresor intens, este principalul factor trofic pentru secreția de aldosteron la nivelul zonei glomerulare a glandelor suprarenale și totodată stimulează puternic activitatea mitotică a celulelor musculare netede vasculare și creșterea miocitelor. Independent de efectele hemodinamice, angiotensina II este implicată în patogeneza aterosclerozei prin efecte celulare directe, exercitate asupra pereților vasculari. A fost descris și un receptor tip 2 pentru angiotensină II (AT_2). Acesta este larg distribuit la nivel renal și are efecte funcționale opuse celor exercitate de receptorul AT_1. Receptorii AT_2 produc vasodilatație, creșterea excreției de sodiu și inhibiția creșterii celulare și a formării de matrice extracelulară. Dovezi experimentale sugerează că receptorii AT_2 atenuează fenomenul de remodelare vasculară prin stimularea apoptozei celulelor musculare netede și contribuie la reglarea ratei de filtrare glomerulară. Blocarea receptorilor AT_1 induce creșterea activității receptorilor AT_2. În prezent, rolul funcțional al receptorilor AT_2 este mai slab definit decât cel al receptorilor AT_1.

Un exemplu clar al etiologiei hipertensiunii arteriale dependente de renină este reprezentat de tumorile care secretă renină. La nivel renal, aceste tumori pot fi hemangiopericitoame benigne ale aparatului juxtaglomerular, iar rareori carcinoame renale (inclusiv tumoră Wilms). Carcinoame care produc renină au fost descrise și la nivel pulmonar, hepatic, pancreatic, al colonului sau suprarenalian. În aceste situații, pe lângă excizia și/sau ablația tumorii, tratamentul hipertensiunii arteriale include medicamente specifice care blochează producția de angiotensină II sau acțiunea acesteia. O altă formă de hipertensiune mediată de renină este hipertensiunea renovasculară. Obstrucția arterei renale conduce la scăderea perfuziei renale, fapt care stimulează secreția de renină. În timp, din cauza leziunilor renale secundare, acest tip de hipertensiune devine relativ independent de renină.

Angiotensinogenul, renina și angiotensina II sunt sintetizate local și în numeroase alte organe și țesuturi, cum ar fi creierul, hipofiza, aorta, arterele, cordul, glandele suprarenale, rinichii, adipocitele, leucocitele, ovarele, testiculele, uterul, splina și tegumentul. La nivel tisular, angiotensina II se formează prin activitatea enzimatică a reninei sau a altor proteaze (de exemplu, tonină, chimază, catepsine). Pe lângă rolul de reglare a fluxului sangvin local, anigotensina II tisulară este un factor mitogen care stimulează creșterea și contribuie la procesele de modelare și reparare. Excesul tisular de angiotensină II contribuie la ateroscleroză, hipertrofie cardiacă și insuficiență renală, fiind astfel o țintă a medicamentelor care urmăresc prevenirea leziunilor organice.

Angiotensina II este principalul factor trofic care reglează sinteza și secreția de aldosteron la nivelul zonei glomerulare a corticosuprarenalei. Producția de aldosteron depinde și de kaliemie, iar la persoanele cu hipokaliemie secreția de potasiu este diminuată. Deși creșterea acută a nivelului de hormon adrenocorticotrop (ACTH) stimulează și secreția de aldosteron, ACTH nu este un factor trofic important pentru reglarea cronică a acestui proces.

Aldosteronul este un mineralocorticoid cu potență înaltă, care crește reabsorbția sodiului prin canalele epiteliale de sodiu sensibile la amilorid (ENaC) localizate pe suprafața apicală a celulelor principale din segmentul cortical al ductului colector. Neutralitatea electrică este menținută prin schimbul ionilor de sodiu cu ioni de potasiu și de hidrogen. În consecință, creșterea secreției de aldosteron poate conduce la hipokaliemie și alcaloză. Deoarece depleția de potasiu inhibă sinteza de aldosteron, înainte de evaluarea unui pacient cu suspiciune de hiperaldosteronism este necesară corectarea hipokaliemiei.

Receptorii pentru mineralocorticoizi sunt prezenți inclusiv la nivelul colonului, al glandelor salivare și al glandelor sudoripare. De acești receptori se leagă și cortizolul, care are însă un efect mai redus decât aldosteronul, deoarece este transformat în cortizon prin acțiunea enzimei 11 β-hidroxisteroid dehidrogenază tip 2. Cortizonul nu are afinitate pentru receptorii mineralocorticoizi. Un exemplu convingător de hipertensiune mediată de mineralocorticoizi este hiperaldosteronismul primar. În această situație sinteza și eliberarea suprarenaliană de aldosteron sunt independente de sistemul renină-angiotensină, iar eliberarea de renină este blocată din cauza expansiunii volemice care survine.

De asemenea, aldosteronul acționează la nivelul unor ținte non-epiteliale. Independent de influența asupra presiunii sangvine, acest hormon este implicat în apariția hipertrofiei cardiace și a ICC. Acționează prin intermediul receptorilor mineralocorticoizi miocardici, intensificând

depunerea extracelulară de matrice și colagen. Studiile efectuate la animale au arătat că nivelul circulant ridicat de aldosteron stimulează fibroza cardiacă și hipertrofia ventriculară stângă, iar spironolactona (un antagonist al aldosteronului) previne fibroza miocardică indusă de aldosteron. Anomaliile geometriei ventriculare stângi au fost de asemenea asociate cu creșterea aldosteronului plasmatic atât la pacienți cu hipertensiune arterială esențială, cât și la pacienți cu hiperaldosteronism primar. În cazul ICC, dozele mici de spironolactonă reduc cu 30% riscul de insuficiență cardiacă progresivă și moarte subită cardiacă. Din cauza efectului asupra hemodinamicii renale, aldosteronul circulant crescut la pacienții cu hiperaldosteronism primar poate produce hiperfiltrare glomerulară și albuminurie. Aceste efecte renale sunt reversibile după abolirea efectelor excesului de aldosteron prin suprarenalectomie sau tratament cu spironolactonă.

Creșterea activității axei renină-angiotensină-aldosteron nu se asociază întotdeauna cu apariția hipertensiunii arteriale. Ca răspuns la aportul dietetic redus de NaCl sau la pierderile lichidiene, presiunea arterială și volemia pot fi menținute prin creșterea activității sistemului renină-angiotensină-aldosteron. La pacienții cu edem (de exemplu, ICC, afecțiuni hepatice) se observă hiperaldosteronism secundar (mărirea nivelului de aldosteron cauzată de creșterea nivelului de renină-angiotensină), care însă nu se asociază cu hipertensiune.

MECANISME VASCULARE

Calibrul vascular și complianța arterelor sunt alți factori importanți care determină presiunea arterială. Rezistența la flux variază invers proporțional cu raza vasculară ridicată la puterea a patra, astfel încât diminuarea ușoară a lumenului arterial conduce la creșterea semnificativă a rezistenței. La pacienții cu hipertensiune arterială, apariția unor modificări structurale, mecanice sau funcționale determină reducerea lumenului arterelor mici și al arteriolelor. Remodelarea se referă la modificările peretelui vascular neînsoțite de modificări ale volumului. Remodelarea vasculară hipertrofică (caracterizată prin creșterea numărului de celule, a dimensiunilor celulare și a depunerii de matrice intercelulară) sau eutrofică (fără modificarea cantității de țesut din peretele vascular) conduce la scăderea lumenului și astfel contribuie la creșterea rezistenței periferice. La remodelare contribuie de asemenea apoptoza, inflamația ușoară și fibroza parietală. Diametrul lumenului depinde și de elasticitatea pereților vasculari. Vasele cu elasticitate crescută pot conține un volum crescut de sânge fără o creștere semnificativă a presiunii, în timp ce semirigiditatea sistemului vascular se asociază cu creșterea marcată a presiunii chiar și la creșteri ușoare ale volumului.

Pacienții cu hipertensiune arterială au artere mai rigide, iar cei cu ateroscleroză prezintă presiune sangvină sistolică ridicată și presiune a pulsului crescută din cauza scăderii complianței vasculare secundară modificărilor structurale ale pereților vasculari. Dovezi recente sugerează că rigiditatea arterială are valoare predictivă independentă pentru evenimentele cardiovasculare. Există numeroase dispozitive cu ajutorul cărora poate fi evaluată clinic rigiditatea sau complianța arterială, cum ar fi ecografia și RMN-ul.

Transportul ionilor la nivelul celulelor musculare netede vasculare contribuie la anomaliile tonusului vascular și la creșterea vasculară asociate cu hipertensiunea arterială, ambele fiind modulate de pH-ul intracelular (pHi). În reglarea pHi sunt implicate trei mecanisme de transport ionic: (1) schimbul Na^+-H^+; (2) schimbul HCO_3^--Cl^- dependent de Na^+; (3) schimbul HCO_3^--Cl^- independent de cationi. Conform măsurătorilor efectuate folosind tipuri celulare mai accesibile decât celulele musculare netede vasculare (de exemplu, leucocite, eritrocite, plachete, celule musculare scheletice), activitatea sistemului de schimb Na^+-H^+ este crescută la pacienții cu hipertensiune, fapt care determină creșterea tonusului vascular prin două mecanisme. În primul rând, acumularea intracelulară de sodiu mărește tonusul vascular prin activarea sistemului de schimb Na^+-Ca^{2+}, cu creșterea secundară a nivelului intracelular de calciu. În plus, intensificarea schimbului Na^+-H^+ pare a stimula creșterea celulelor musculare netede vasculare prin amplificarea sensibilității acestora la agenții mitogeni.

Tonusul parietal este modulat și de activitatea endoteliului vascular. Acesta din urmă sintetizează și eliberează diverse substanțe vasoactive, cum ar fi oxidul nitric (un vasodilatator cu potență înaltă). La pacienții cu hipertensiune arterială, vasodilatația dependentă de endoteliu este inadecvată. Disfuncția se evaluează adesea cu ajutorul ecografiei de înaltă rezoluție, care măsoară vasodilatația mediată de flux a arterei brahiale. Ca alternativă, vasodilatația dependentă de endoteliu poate fi investigată prin pletismografie venoasă de ocluzie, efectuată după injectarea intraarterială a unui mediator endotelial al vasodilatației (de exemplu, acetilcolină).

În prezent nu se cunoaște dacă aceste anomalii vasculare ale transportului ionic și ale funcției endoteliale, asociate cu hipertensiunea arterială, reprezintă modificări primare sau consecințe ale presiunii arteriale crescute. Dovezi limitate sugerează că vasodilatația dependentă de endoteliu și complianța vasculară ar putea fi ameliorate prin activitate fizică aerobă, scădere ponderală și tratament antihipertensiv. Trebuie stabilit dacă aceste intervenții influențează structura și rigiditatea arterială printr-un mecanism independent de presiunea sangvină și dacă diferitele clase de agenți antihipertensivi afectează în mod preferențial structura și funcția vasculară.

CONSECINȚE PATOLOGICE ALE HIPERTENSIUNII ARTERIALE

Hipertensiunea arterială este un factor de risc pentru toate manifestările clinice ale aterosclerozei. Reprezintă un factor de risc independent pentru insuficiență cardiacă, boală coronariană, accident vascular cerebral, afecțiuni renale și boală arterială periferică (PAD).

AFECTAREA CARDIACĂ

Bolile cardiace reprezintă cea mai frecventă cauză de deces la pacienții cu hipertensiune arterială. Cardiopatia hipertensivă este consecința adaptărilor structurale și funcționale care conduc la hipertrofie ventriculară stângă, disfuncție diastolică, ICC, aritmii cardiace și anomalii ale fluxului sangvin secundare aterosclerozei arterelor coronare și afectării microvascularizației.

La apariția hipertrofiei ventriculare stângi contribuie atât factori genetici, cât și factori hemodinamici. Clinic, hipertrofia ventriculară stângă poate fi diagnosticată electrocardiografic, însă ecografia cardiacă furnizează informații mai exacte despre grosimea peretelui ventriculului stâng. Persoanele cu hipertrofie ventriculară stângă au risc crescut de cardiopatie coronariană, accident vascular cerebral, ICC și moarte subită. Controlul agresiv al hipertensiunii poate conduce la ameliorarea hipertrofiei și reduce riscul de afectare cardiovasculară. Nu este stabilit dacă diferitele clase de agenți antihipertensivi au și un efect direct de reducere a masei ventriculului stâng, independent de reducerea presiunii sangvine.

Anomaliile funcției diastolice, care variază de la afectare cardiacă asimptomatică la insuficiență cardiacă severă, sunt frecvente la pacienții hipertensivi. În caz de insuficiență cardiacă diastolică fracția de ejecție este păstrată, aceasta fiind un indicator al funcției sistolice. Aproximativ o treime dintre pacienții cu ICC au funcție sistolică normală și funcție diastolică anormală. Disfuncția diastolică este o consecință precoce a cardiopatiei hipertensive, fiind exacerbată de hipertrofia ventriculară stângă și de ischemie. Din punct de vedere clinic, funcția diastolică este cel mai bine caracterizată prin cateterizare cardiacă; aceasta este însă o procedură invazivă și, în general, nu este indicată pentru evaluarea funcției diastolice. Ca metode alternative se pot folosi ecocardiografia sau angiografia cu radionuclizi.

AFECTAREA CEREBRALĂ

Hipertensiunea arterială este un factor de risc important pentru infarct cerebral și hemoragie cerebrală. Aproximativ 85% dintre accidentele vasculare cerebrale sunt cauzate de infarct, iar restul sunt hemoragice (hemoragie intracerebrală sau subarahnoidiană). Incidența accidentelor vasculare crește progresiv odată cu nivelul presiunii sangvine, în special cu valoarea presiunii sistolice la persoanele > 65 ani. Tratamentul hipertensiunii reduce marcat atât incidența accidentelor vasculare ischemice, cât și a celor hemoragice.

La vârste avansate, hipertensiunea arterială se asociază și cu afectare cognitivă, iar studiile longitudinale efectuate indică existența unei asocieri între prezența hipertensiunii la vârste medii și declinul cognitiv la vârste avansate. Disfuncția cognitivă și demența asociate cu hipertensiunea pot fi consecința unui infarct unic secundar ocluziei unui vas sangvin important sau a ocluziei mai multor vase sangvine mici, care conduce la ischemia substanței albe subcorticale. Mai multe studii clinice sugerează că tratamentul antihipertensiv influențează pozitiv funcția cognitivă, însă acesta rămâne un domeniu activ de cercetare.

Datorită unui mecanism de autoreglare, fluxul sangvin cerebral rămâne constant în ciuda unor variații mari ale presiunii arteriale (atât timp cât presiunea arterială medie este cuprinsă între 50 și 150 mmHg). La pacienții cu sindrom clinic de hipertensiune arterială malignă, encefalopatia este consecința autoreglării inadecvate a fluxului sangvin cerebral la valori ridicate ale presiunii, care conduce la vasodilatație și la hiperperfuzie. Semnele și simptomele encefalopatiei hipertensive includ cefalee severă, greață și vărsături (adeseori în jet), manifestări neurologice de focar și alterarea statusului mintal. În absența tratamentului, encefalopatia hipertensivă progresează spre stupoare, comă și convulsii, iar decesul survine după câteva ore. Este importantă diferențierea encefalopatiei hipertensive de alte sindroame neurologice care s-ar putea asocia cu hipertensiune, cum sunt ischemia cerebrală, accidentele vasculare cerebrale hemoragice sau trombotice, epilepsia, leziunile de masă, pseudotumor cerebri, delirium tremens, meningita, porfiria acută intermitentă, leziunile cerebrale traumatice sau chimice și encefalopatia uremică.

AFECTAREA RENALĂ

Afecțiunile renale primare reprezintă cea mai frecventă categorie etiologică a hipertensiunii arteriale secundare. Totodată, hipertensiunea este un factor de risc pentru leziuni renale și ESRD. Mărirea riscului, asociată cu creșterea presiunii sangvine, este progresivă, continuă și prezentă la toate nivelurile de hipertensiune. Pentru orice nivel al presiunii sangvine, riscul renal pare a fi asociat mai puternic cu valoarea presiunii sistolice decât cu a presiunii diastolice, iar bărbații de rasă neagră au risc mai mare de a dezvolta ESRD comparativ cu bărbații caucazieni.

Leziunile vasculare renale aterosclerotice, asociate cu hipertensiunea arterială, afectează în principal arteriolele aferente, ceea ce conduce la modificări ischemice ale glomerulilor și ale structurilor postglomerulare. De asemenea, leziunile glomerulare pot fi consecința efectelor directe ale hiperperfuziei asupra capilarelor glomerulare. Disfuncția glomerulară progresează către glomeruloscleroză, iar în cele din urmă apare și ischemia tubulilor renali, care se atrofiază progresiv. Leziunile renale asociate cu hipertensiunea malignă sunt reprezentate de necroză fibrinoidă a arteriolelor aferente, care uneori progresează către glomerul și conduce la necroză focală a ghemului glomerular.

Markerii clinici precoce ai afectării renale sunt macroalbuminuria (într-o probă de urină recoltată aleatoriu, raportul dintre nivelul albuminei și nivelul creatininei este > 300 mg/g) sau microalbuminuria (raport 30-300 mg/g). Acești markeri sunt totodată factori de risc pentru progresia leziunilor renale și pentru afectarea cardiovasculară.

AFECTAREA ARTERELOR PERIFERICE

Pe lângă contribuția la patogeneza hipertensiunii arteriale, vasele sangvine reprezintă organe țintă afectate de boala aterosclerotică prin creșterea susținută a presiunii sangvine. Pacienții hipertensivi cu boală arterială a membrelor

inferioare au risc crescut de a dezvolta în viitor o afecțiune cardiovasculară. Deși pacienții cu leziuni stenotice ale extremităților inferioare pot fi asimptomatici, manifestarea clasică a PAD este claudicația intermitentă. Aceasta se caracterizează prin durere surdă la nivelul gambelor sau al regiunii gluteale, apărută în timpul mersului și ameliorată în repaus. Indicele gleznă-braț este util pentru evaluarea PAD, acesta putând fi determinat neinvaziv prin efectuarea raportului dintre presiunea sangvină sistolică măsurată la gleznă și cea măsurată la braț. O valoare < 0,90 a indexului este considerată diagnostică pentru PAD și se asociază cu stenoză > 50% a cel puțin unui vas major de la nivelul membrului inferior afectat. Mai multe studii sugerează că valorile < 0,80 se asociază cu creșterea presiunii sangvine, în special a celei sistolice.

DEFINIȚIA HIPERTENSIUNII

Din punct de vedere epidemiologic nu există o valoare clară în raport cu care hipertensiunea arterială poate fi definită. La adulți, riscul de boli cardiovasculare, accident vascular cerebral și afectare renală crește continuu odată cu valoarea presiunii sistolice și diastolice. Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT), un studiu în care au fost înrolați > 350 000 de participanți de gen masculin, a demonstrat influența continuă și progresivă a presiunii sangvine sistolice și diastolice asupra mortalității cardiace, un grad oarecare de risc existând până la valori de 120 mmHg ale presiunii sangvine sistolice. În mod similar, rezultatele unei metaanalize în care au fost incluși aproximativ un milion de participanți indică faptul că mortalitatea prin cardiopatie ischemică, accident vascular cerebral și alte cauze vasculare este direct proporțională cu nivelul presiunii sangvine, începând de la 115/75 mmHg, fără a putea fi stabilită o valoare prag. Riscul de apariție a bolilor cardiovasculare se dublează la fiecare creștere de 20 mmHg a presiunii sistolice și 10 mmHg a presiunii diastolice. La vârstnici, presiunea sangvină sistolică și presiunea pulsului sunt factori predictivi mai buni pentru afectarea cardiovasculară decât presiunea sangvină diastolică.

Din punct de vedere clinic, hipertensiunea arterială poate fi definită ca nivelul presiunii sangvine la care inițierea tratamentului reduce morbiditatea și mortalitatea asociate cu presiunea sangvină. Criteriile clinice actuale pentru definirea hipertensiunii au la bază în general valoarea medie a două sau mai multe determinări ale presiunii sangvine efectuate cu pacientul așezat. O clasificare recentă recomandă anumite criterii pentru a defini presiunea sangvină normală, prehipertensiunea, hipertensiunea (stadiile I și II) și hipertensiunea sistolică izolată, care este frecvent întâlnită la vârstnici (Tabelul 37-1). La copii și adolescenți, hipertensiunea arterială este definită în general ca valori ale presiunii sangvine sistolice și/sau diastolice aflate în mod repetat dincolo de percentila 95 a populației corespunzătoare ca vârstă, gen și înălțime. Valorile cuprinse între percentilele 90 și 95 sunt considerate a defini prehipertensiunea și reprezintă o indicație pentru modificarea stilului de viață.

TABELUL 37-1

CLASIFICAREA PRESIUNII SANGVINE

CLASIFICAREA PRESIUNII SANGVINE	SISTOLICĂ (MMHG)	DIASTOLICĂ (MMHG)
Normală	< 120	și < 80
Prehipertensiune	120-139	sau 80-89
Hipertensiune stadiul 1	140-159	sau 90-99
Hipertensiune stadiul 2	≥ 160	sau ≥ 100
Hipertensiune sistolică izolată	≥ 140	și < 90

Sursă: adaptat după Chobanian și colab.

Presiunea sangvină măsurată la domiciliu, precum și valorile medii măsurate în decurs de 24 de ore la pacienții în ambulatoriu, sunt în general mai mici decât cele măsurate în clinică. Deoarece monitorizarea continuă a presiunii sangvine în ambulatoriu conduce la înregistrarea mai multor valori obținute în cursul zilei și al nopții, aceasta este o modalitate mai precisă de evaluare a stresului vascular asociat cu hipertensiunea arterială, comparativ cu un număr limitat de măsurători efectuate la cabinetul medical. Tot mai multe dovezi indică faptul că valorile presiunii sangvine măsurate la domiciliu, inclusiv înregistrările pe 24 de ore, reprezintă un factor predictiv mai bun pentru apariția leziunilor în organe țintă comparativ cu măsurarea efectuată în spital. Presiunea sangvină tinde să fie mai mare dimineața devreme, imediat după trezire, față de restul zilei. Infarctul miocardic și accidentul vascular cerebral se produc mai frecvent dimineața devreme. Valoarea presiunii sangvine în cursul nopții este în general cu 10-20% mai mică decât cea din timpul zilei, iar atenuarea acestei reduceri fiziologice se asociază cu creșterea riscului cardiovascular. Dispariția variațiilor de presiune în perioada zi-noapte este întâlnită în diverse afecțiuni precum apneea de somn și neuropatia autonomă, precum și la anumite populații (de exemplu, afro-americani). Criteriile recomandate pentru stabilirea diagnosticului de hipertensiune sunt valori medii ale presiunii ≥ 135/85 mmHg măsurate în stare de veghe și ≥ 120/75 mmHg măsurate în timpul somnului. Acestor valori le corespunde o presiune sangvină măsurată la cabinetul medical de aproximativ 140/90 mmHg.

Aproximativ 15-20% dintre pacienții cu hipertensiune arterială stadiul 1 (conform definiției din Tabelul 37-1), identificată de către medic, au în ambulatoriu valori medii ale presiunii < 135/85 mmHg. Acest fenomen, numit „hipertensiune de halat alb", pare a se asocia cu creșterea riscului de leziuni ale organelor țintă (de exemplu, hipertrofie ventriculară stângă, ateroscleroză carotidiană, morbiditate cardiovasculară generală), însă într-o măsură mai mică decât la pacienții cu valori crescute atât la medic, cât și în ambulatoriu. De asemenea, persoanele cu hipertensiune de halat alb au risc crescut de a dezvolta hipertensiune arterială persistentă.

TABELUL 37-2

HIPERTENSIUNE ARTERIALĂ SISTOLICĂ CU CREȘTEREA PRESIUNII PULSULUI

1. Scăderea complianței vasculare (arterioscleroză)
2. Creșterea debitului cardiac
   a. Insuficiență aortică
   b. Tireotoxicoză
   c. Sindromul cordului hiperkinetic
   d. Febră
   e. Fistulă arteriovenoasă
   f. Persistență de canal arterial

FORME CLINICE DE HIPERTENSIUNE ARTERIALĂ

În funcție de metodele folosite pentru evaluare, aproximativ 80-95% dintre pacienții hipertensivi sunt diagnosticați cu hipertensiune „esențială" (numită și hipertensiune arterială primară sau idiopatică). La ceilalți poate fi identificată o afecțiune care produce creșterea presiunii sangvine (Tabelele 37-2 și 37-3). În cazul pacienților cu hipertensiune „secundară", există de obicei un mecanism specific care conduce la creșterea presiunii.

HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ ESENȚIALĂ

Hipertensiunea arterială esențială este adeseori familială și probabil apare în urma interacțunii dintre factori de mediu și factori genetici. Prevalența hipertensiunii arteriale esențiale crește cu vârsta, iar persoanele cu valori relativ mari ale presiunii sangvine prezente la vârste tinere au risc crescut de apariție ulterioară a hipertensiunii. Se consideră că hipertensiunea esențială reprezintă un grup de afecțiuni având diferite mecanisme fiziopatologice. La majoritatea pacienților cu hipertensiune stabilită, rezistența periferică este crescută, iar debitul cardiac este normal sau redus; însă la pacienții tineri cu hipertensiune arterială ușoară sau variabilă, debitul cardiac poate fi crescut și rezistența periferică poate fi normală.

Când activitatea reninei plasmatice (PRA) se reprezintă grafic în funcție de excreția de sodiu pe 24 de ore, la aproximativ 10-15% dintre pacienți PRA are valori crescute, iar în 25 din cazuri are valori scăzute. Pacienții cu renină crescută au hipertensiune asociată cu vasoconstricție, în timp ce pacienții cu renină scăzută au hipertensiune dependentă de volum. La pacienții cu hipertensiune esențială au fost descrise asocieri discordante între nivelul aldosteronului plasmatic și presiunea sangvină. Asocierea dintre aldosteron și presiunea sangvină este mai evidentă la afroamericani, iar la afroamericanii cu hipertensiune arterială, PRA tinde să fie scăzută. Acest aspect ridică posibilitatea ca o creștere ușoară a aldosteronului să contribuie la hipertensiune la cel puțin un subgrup de pacienți care nu au hiperaldosteronism primar clinic. Mai mult, spironolactona (un antagonist al aldosteronului) pare să aibă eficacitate deosebită la anumiți pacienți cu hipertensiune esențială, inclusiv la unii pacienți cu hipertensiune „rezistentă la medicamente".

SINDROMUL METABOLIC

(Vezi și Cap. 32) Hipertensiunea arterială și dislipidemia sunt întâlnite adeseori împreună și asociate cu rezistență la

TABELUL 37-3

CAUZE DE HIPERTENSIUNE ARTERIALĂ SISTOLICĂ ȘI DIASTOLICĂ SECUNDARĂ

Cauze renale	Afecțiuni parenchimatoase, chisturi renale (inclusiv boală renală polichistică), tumori renale (inclusiv tumori care secretă renină), uropatie obstructivă
Cauze renovasculare	Arterioscleroză, displazie fibromusculară
Cauze suprarenaliene	Hiperaldosteronism primar, sindrom Cushing, deficit de 17α-hidroxilază, deficit de 11β-hidroxilază, deficit de 11-hidroxisteroid dehidrogenază (consum de lemn dulce), feocromocitom
Coarctație de aortă	
Apnee de somn obstructivă	
Preeclampsie/eclampsie	
Cauze neurogene	Afecțiuni psihogene, sindrom diencefalic, disautonomie familială, polinevrită (porfirie acută, intoxicație cu plumb), creșterea acută a presiunii intracraniene, secțiune acută a măduvei spinării
Diverse cauze endocrine	Hipotiroidism, hipertiroidism, hipercalcemie, acromegalie
Medicamente	Estrogeni în doză mare, steroizi suprarenalieni, decongestionante, anorexigene, ciclosporină, antidepresive triciclice, inhibitori de monoamin-oxidază, eritropoietină, antiinflamatoare nesteroidiene, cocaină
Forme mendeliene de hipertensiune	Vezi Tabelul 37-4

pătrunderea intracelulară a glucozei sub acțiunea insulinei. Acest grup de factori de risc este adeseori prezent (însă nu întotdeauna) la persoane cu obezitate, în special obezitate abdominală. De asemenea, rezistența la insulină se asociază cu afectarea producției endoteliale a mediatorilor care reglează agregarea plachetară, coagularea, fibrinoliza și tonusul vascular. Când toți acești factori de risc sunt prezenți, riscul de boală coronariană, accident vascular cerebral, diabet zaharat și mortalitate cardiovasculară crește marcat.

În funcție de populația studiată și de metodele utilizate pentru a defini rezistența la insulină, aproximativ 25-50% dintre persoanele cu hipertensiune arterială și fără obezitate sau diabet zaharat prezintă rezistență la insulină. Asocierea dintre rezistența la insulină, hipertensiune arterială și dislipidemie este numită sindrom metabolic. Rudele de gradul întâi ale pacienților cu hipertensiune esențială au în general rezistență la insulină, iar hiperinsulinemia (un marker surogat al rezistenței la insulină) este un factor predictiv pentru apariția ulterioară a hipertensiunii și a bolilor cardiovasculare. Deși sindromul metabolic este o afecțiune poligenică cu transmitere ereditară, manifestarea acestui sindrom este influențată de factori de mediu, precum nivelul activității fizice și dieta. Ca răspuns la scăderea ponderală, sensibilitatea la insulină crește și presiunea sangvină scade. Înțelegerea faptului că factorii de risc cardiovascular tind să fie prezenți în asociere la un anumit individ are implicații importante pentru evaluarea și tratamentul hipertensiunii. Evaluarea pacienților cu hipertensiune arterială și a persoanelor la risc pentru a face hipertensiune ar trebui să includă estimarea riscului cardiovascular general. În mod similar, strategiile de modificare a stilului de viață și medicamentele recomandate ar trebui orientate către controlul riscului general și nu doar al hipertensiunii arteriale.

AFECȚIUNILE PARENCHIMATOASE RENALE

Toate bolile renale pot cauza hipertensiune arterială (Tabelul 37-3), acestea reprezentând în general cea mai frecventă cauză de hipertensiune secundară. Peste 80% dintre pacienții cu insuficiență renală cronică prezintă hipertensiune arterială. În general, hipertensiunea arterială este mai severă în afecțiunile glomerulare decât în cele interstițiale, cum este pielonefrita cronică. Poate cauza nefroscleroză, iar uneori este dificil de stabilit dacă afecțiunea inițială a fost hipertensiunea sau boala renală. Elemente care indică prezența unei afecțiuni renale primare sunt proteinuria > 1 000 mg/zi și modificarea sedimentului urinar. Indiferent de situație, obiectivele sunt controlul presiunii sangvine și scăderea ratei de agravare a disfuncției renale.

Hipertensiunea renovasculară

Hipertensiunea arterială cauzată de obstrucția unei artere renale, numită și hipertensiune renovasculară, este o formă de hipertensiune potențial curabilă. Mecanismul implică în general activarea sistemului renină-angiotensină. Există două grupuri de pacienți la risc pentru această boală: persoanele vârstnice cu arterioscleroză (la care o placă aterosclerotică obstruează artera renală, frecvent la originea acesteia) și pacienții cu displazie fibromusculară. Deși displazia fibromusculară poate apărea la orice vârstă, aceasta este întâlnită mai frecvent la femeile tinere de rasă albă. Prevalența la femei este de opt ori mai mare decât la bărbați. Există mai multe variante histologice de displazie fibromusculară: fibroplazie medială, fibroplazie perimedială, hiperplazie medială și fibroplazie intimală. Fibroplazia medială este varianta cea mai frecventă și afectează aproximativ două treimi dintre pacienți. Leziunile de displazie fibromusculară sunt adeseori bilaterale, iar spre deosebire de boala renovasculară aterosclerotică, afectează de obicei segmente mai distale ale arterelor renale.

În afară de vârsta și genul pacientului, diagnosticul de hipertensiune renovasculară este sugerat și de alte informații obținute prin anamneză și examinare fizică. Inițial pacienții ar trebui evaluați pentru a identifica semnele de boală vasculară aterosclerotică. Deși răspunsul la tratamentul antihipertensiv nu exclude diagnosticul, posibilitatea existenței hipertensiunii renovasculare ar trebui luată în considerare în caz de hipertensiune refractară sau severă, pierderea recentă a capacității de a controla hipertensiunea sau debutul recent al hipertensiunii moderat-severe, deteriorarea neexplicată a funcției renale sau deteriorarea funcției renale asociată cu administrarea unui inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei. Aproximativ 50% dintre pacienții cu hipertensiune renovasculară prezintă un zgomot anormal la nivel abdominal sau în flanc, a cărui semnificație hemodinamică este crescută dacă acesta iradiază lateral sau persistă atât în sistolă, cât și în diastolă.

Dacă presiunea sangvină poate fi controlată în mod adecvat cu un tratament antihipertensiv simplu, iar funcția renală rămâne stabilă, nu există motive suficiente pentru a investiga prezența stenozei de arteră renală, în special la pacienții vârstnici cu boală aterosclerotică și alte afecțiuni. Pacienții cu hipertensiune arterială veche, insuficiență renală avansată sau diabet zaharat beneficiază mai puțin de repararea vaselor renale. Cele mai eficace tratamente medicale includ un inhibitor ECA sau un blocant al receptorilor pentru angiotensină II; acești agenți determină însă dilatația arteriolelor eferente, astfel încât scad rata de filtrare glomerulară la nivelul rinichiului afectat. În prezența stenozei bilaterale de arteră renală sau a stenozei de arteră renală la pacienții cu rinichi unic, folosirea acestor medicamente conduce la insuficiență renală progresivă. Este important însă faptul că insuficiența renală este de obicei reversibilă în momentul întreruperii administrării medicamentelor care au cauzat-o.

În caz de suspiciune a stenozei de arteră renală, când condițiile clinice justifică o intervenție precum angioplastia renală transluminală percutanată (PTRA), montarea unei endoproteze vasculare (stent) sau revascularizarea renală chirurgicală, următoarea etapă a evaluării ar trebui să fie investigațiile imagistice. Ca test de screening, fluxul sangvin renal poate fi evaluat cu ajutorul radionuclidului [^{131}I]-ortoiodohipurat (OIH) sau rata filtrării glomerulare poate fi evaluată folosind [^{99m}Tc]-acid

dietilentriamin-pentaacetic (DTPA), înainte și după administrarea unei doze unice de captopril (sau alt inhibitor al ECA). Rezultatul investigațiilor poate fi considerat pozitiv dacă se constată: (1) scăderea captării relative la nivelul rinichiului afectat, care contribuie < 40% la funcția renală; (2) captare întârziată în partea afectată; (3) epurare întârziată a trasorului de la nivelul părții afectate. La pacienții cu funcție renală normală sau aproape normală, rezultatul normal la renograma cu captopril exclude prezența stenozei semnificative de arteră renală; însă utilitatea acestei metode este limitată în cazul pacienților cu insuficiență renală (clearance al creatininei < 20 ml/min) sau cu stenoză bilaterală de arteră renală. Când testul este pozitiv, sunt indicate studii imagistice suplimentare. Ecografia Doppler a arterelor renale permite estimarea adecvată a vitezei fluxului sangvin renal și oferă oportunitatea de a monitoriza o leziune de-a lungul timpului. Studiile pozitive sunt de obicei confirmate în momentul angiografiei, însă rezultatele fals-negative sunt frecvente, în special la pacienții cu obezitate. Angiografia cu rezonanță magnetică folosind gadoliniu ca substanță de contrast oferă imagini clare ale segmentului proximal al arterei renale, însă poate „rata" leziunile situate distal. Avantajul acestei metode este oportunitatea de a evalua imagistic arterele renale folosind un agent care nu este nefrotoxic. Arteriografia cu substanță de contrast rămâne „standardul de aur" pentru evaluarea și identificarea leziunilor de arteră renală. O complicație potențială este toxicitatea renală, în special la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală preexistentă.

La aproape 50% dintre pacienții cu boală aterosclerotică poate fi observat un grad variabil de obstrucție a arterei renale, iar pentru a evalua semnificația funcțională a unei astfel de leziuni și a prezice efectul reparării vasculare asupra controlului presiunii sangvine și al funcției renale există mai multe metode. Fiecare abordare are sensibilitate și specificitate diferite, astfel încât nicio investigație considerată singură nu este suficientă pentru a stabili o relație cauzală între leziunile arterei renale și hipertensiune. Identificarea angiografică a vaselor colaterale la nivelul rinichiului ischemic sugerează prezența unei leziuni semnificative din punct de vedere funcțional. Raportul concentrațiilor reninei în venele renale (vena din partea afectată/vena din partea neafectată) mai mare de 1,5 are valoare predictivă 90% pentru existența unei leziuni care ar răspunde la repararea vasculară; însă rezultatele fals-negative în ceea ce privește controlul presiunii sangvine ajung la 50-60%. Valoarea gradientului de presiune între cele două segmente arteriale delimitate de leziune nu este un factor predictiv de încredere pentru răspunsul la repararea vasculară.

În cadrul analizei finale, deciziile referitoare la repararea vasculară versus tratament medical, precum și la tipul procedurii utilizate, ar trebui individualizate pentru fiecare pacient. Prognosticul este mai bun la cei cu boală fibromusculară decât la pacienții cu leziuni aterosclerotice, probabil datorită vârstei mai tinere, duratei mai mici de la apariția hipertensiunii arteriale și afectării sistemice mai reduse. Datorită raportului risc/beneficiu scăzut și ratei înalte de succes (ameliorare clinică sau vindecare la > 90% din pacienți; rată de restenoză 10%), la acești pacienți PTRA este tratamentul inițial de elecție. Revascularizarea chirurgicală poate fi efectuată dacă PTRA nu reușește sau dacă există o leziune localizată la nivelul unei ramuri a arterei renale. La pacienții cu ateroscleroză, repararea vasculară ar trebui luată în considerare dacă presiunea sangvină nu poate fi controlată în mod adecvat cu tratament medical sau dacă funcția renală se deteriorează. Abordarea inițială preferabilă este cea chirurgicală în cazul pacienților relativ tineri și fără boli asociate; însă, de obicei, în funcție de localizarea leziunii, abordarea inițială este PTRA și/sau montarea de stent. Revascularizarea chirurgicală este indicată când aceste metode nu reușesc, dacă leziunea vasculară nu poate fi corectată prin PTRA sau montare de stent, sau dacă este necesară efectuarea concomitentă a unei intervenții chirurgicale la nivelul aortei (de exemplu, repararea unui anevrism).

HIPERALDOSTERONISMUL PRIMAR

Producția excesivă de aldosteron asociată cu hiperaldosteronismul primar cauzează o formă potențial curabilă de hipertensiune arterială. La pacienții cu hiperaldosteronism primar, producția crescută de aldosteron este independentă de sistemul renină-angiotensină, iar consecințele sunt retenție de sodiu, hipertensiune, hipokaliemie și scăderea PRA. Prevalența acestei afecțiuni variază de la < 2% până la aproximativ 15% în cazul persoanelor cu hipertensiune. O parte a acestei variații este determinată de intensitatea screeningului efectuat și de criteriile utilizate pentru stabilirea diagnosticului.

Anamneza și examinarea fizică oferă relativ puține informații diagnostice. De obicei diagnosticul este stabilit între 20 și 50 ani. Hipertensiunea arterială este în general ușoară sau moderată, însă ocazional poate fi severă; hiperaldosteronismul primar ar trebui luat în considerare la toți pacienții cu hipertensiune refractară. Hipertensiunea prezentă la acești pacienți poate fi asociată cu intoleranță la glucoză. Majoritatea pacienților sunt asimptomatici, însă rareori alcaloza hipokaliemică produce poliurie, polidipsie, parestezii sau slăbiciune musculară. Cel mai simplu test screening este dozarea potasiului seric. La pacienții cu hipertensiune arterială și hipokaliemie neprovocată (fără tratament diuretic, vărsături sau diaree), prevalența hiperaldosteronismului primar este aproximativ 40-50%. La cei tratați cu diuretice, scăderea potasiului seric < 3,1 mmol/l (< 3,1 mEq/l) ridică de asemenea posibilitatea hiperaldosteronismului primar; însă măsurarea potasiului seric este un test cu sensibilitate și specificitate reduse. În momentul prezentării inițiale, potasiul seric este normal la aproximativ 25% dintre pacienții diagnosticați ulterior cu adenom care secretă aldosteron, iar un procentaj și mai mare din pacienții cu hiperaldosteronism de altă etiologie nu prezintă hipokaliemie. În plus, hipertensiunea hipokaliemică poate fi consecința hiperaldosteronismului secundar, a altor afecțiuni hipertensive produse de mineralocorticoizi sau glucocorticoizi sau a feocromocitomului.

Raportul dintre aldosteronul plasmatic și activitatea reninei plasmatice (PA/PRA) reprezintă un test screening util.

Este preferabil ca aceste dozări să fie efectuate dimineața, la pacienți în ambulatoriu. Valorile > 30:1, asociate cu o concentrație plasmatică a aldosteronului > 555 pmol/l (> 20 ng/dl), au sensibilitate 90% și specificitate 91% pentru identificarea unui adenom care produce aldosteron. Într-o serie de cazuri tratate la clinica Mayo, prezența unui adenom secretant de aldosteron a fost confirmată chirurgical la >90% din pacienții cu hipertensiune arterială, raport PA/PRA ≥ 20 și aldosteron plasmatic ≥ 415 pmol/l (≥ 15 ng/dl). Există însă unele limite în ceea ce privește interpretarea valorilor acestui raport. Pragul dincolo de care nivelul este considerat „înalt" este dependent de laborator și de metoda folosită pentru dozare. Deși unii agenți antihipertensivi pot influența raportul (de exemplu, antagoniștii de aldosteron, antagoniștii receptorilor pentru angiotensină; inhibitorii ECA care pot crește renina; antagoniștii de aldosteron determină creșterea aldosteronului), acesta este considerat util ca test screening efectuat la pacienții aflați sub tratament antihipertensiv obișnuit. Valorile mari ale raportului, în absența unui nivel crescut al aldosteronului plasmatic, au specificitate mult mai mică pentru hiperaldosteronismul primar, deoarece mulți pacienți cu hipertensiune esențială au renină scăzută în acest context (în special afroamericanii și vârstnicii). La pacienții cu insuficiență renală, raportul poate fi crescut și din cauza scăderii clearance-ului aldosteronului. În caz de raport PA/PRA crescut, diagnosticul de hiperaldosteronism primar poate fi confirmat prin absența scăderii aldosteronului plasmatic < 277 pmol/l (< 10 ng/dl) după infuzia intravenoasă a 2 litri de ser fiziologic în decursul a 4 ore.

Există diverse afecțiuni suprarenaliene care conduc la sindromul de hiperaldosteronism primar, iar tratamentul adecvat depinde de etiologia specifică. Aproximativ 60-70% din pacienți prezintă un adenom care produce aldosteron. Tumora este aproape întotdeauna unilaterală, iar în majoritatea cazurilor are diametrul < 3 cm. În restul cazurilor pacienții prezintă de obicei hiperplazie corticosuprarenaliană bilaterală (hiperaldosteronism idiopatic). Rareori, hiperaldosteronismul primar este cauzat de un carcinom suprarenalian sau un cancer ectopic (de exemplu, arenoblastom ovarian). Majoritatea carcinoamelor care produc aldosteron, spre deosebire de adenoamele suprarenaliene și hiperplazia suprarenaliană, sintetizează și alți hormoni steroizi în cantități mari. Diferențele funcționale de secreție hormonală sunt utile pentru realizarea diagnosticului diferențial. În cazul pacienților cu adenom, biosinteza de aldosteron răspunde mai mult la ACTH, pe când la cei cu hiperplazie răspunsul este mai accentuat la angiotensină. Ca urmare, pacienții cu adenom au nivel plasmatic maxim al aldosteronului dimineața devreme, după care acesta scade, în timp ce la pacienții cu hiperplazie nivelul aldosteronului crește în ortostatism, reflectând răspunsul postural normal al axei renină-angiotensină-aldosteron.

La toți pacienții diagnosticați cu hiperaldosteronism primar ar trebui efectuată CT sau RMN suprarenaliană. CT cu rezoluție înaltă poate identifica tumori până la 0,3 cm și rezultatul este pozitiv pentru o tumoră suprarenaliană în 90% din cazuri. Dacă CT sau RMN nu stabilește diagnosticul, adenomul poate fi detectat prin scintigrafie suprarenaliană cu 6β-[I^{131}]iodometil-19-norcolesterol, după realizarea supresiei cu dexametazonă (0,5 mg la 6 ore, timp de 7 zile); această tehnică însă are sensibilitate redusă în cazul adenoamelor < 1 cm. Dacă rezultatele investigațiilor anatomice și funcționale sunt neconcludente, se recomandă stimulare cu ACTH, urmată de dozarea aldosteronului și cortizolului în vena suprarenaliană bilateral. Un raport ipsilateral/contralateral > 10 al concentrațiilor aldosteronului, cu valori simetrice ale cortizolului stimulat de ACTH, este diagnostic pentru prezența unui adenom care produce aldosteron.

Tratamentul chirurgical ameliorează hipertensiunea arterială la pacienții cu adenom, însă nu și la cei cu hiperplazie suprarenaliană bilaterală. Suprarenalectomia unilaterală, efectuată adeseori pe cale laparoscopică, este curativă la 40-70% dintre pacienții cu adenom. Tratamentul chirurgical ar trebui inițiat după controlul adecvat al presiunii sangvine și corectarea hipokaliemiei. Până la 3 luni postoperator pacienții pot prezenta hipoaldosteronism temporar, care determină hiperkaliemie. În acest interval se recomandă monitorizarea potasiului seric, iar la nevoie hiperkaliemia ar trebui tratată cu diuretice care cresc eliminarea de potasiu și cu fludrocortizon. Pacienții cu hiperplazie bilaterală ar trebui tratați medical. Medicamentele recomandate în această situație, precum și pentru pacienții cu adenom care nu pot fi operați, ar trebui să includă un antagonist al aldosteronului și, dacă este necesar, alte diuretice care nu cresc eliminarea de potasiu.

Hiperaldosteronismul corectabil prin administrare de glucocorticoizi este o afecțiune monogenică autozomal dominantă rară, caracterizată prin hipertensiune arterială moderată sau severă, debutată adeseori la vârstă tânără. Hipokaliemia este de obicei ușoară sau absentă. În mod normal, angiotensina II stimulează producția de aldosteron la nivelul zonei glomerulare, în timp ce ACTH stimulează producția de cortizol la nivelul zonei fasciculate. Acești pacienți, datorită unei gene himerice localizate pe cromozomul 8, produc aldosteron sub controlul ACTH și în zona fasciculată. Consecința este excesul de aldosteron și steroizi hibrizi (18-hidroxicortizol și 18-oxocortizol) apăruți prin oxidarea cortizolului. Diagnosticul se stabilește prin detectarea excreției urinare a acestor steroizi hibrizi (care au valori de 20-30 de ori mai mari decât în mod normal) sau direct prin testare genetică. Blocarea producției de ACTH prin administrare de glucocorticoizi în doză redusă conduce la corectarea hiperaldosteronismului, a hipertensiunii și a hipokaliemiei. În cadrul tratamentului se poate folosi și spironolactona.

SINDROMUL CUSHING

Hipertensiunea arterială este întâlnită la 75-80% dintre pacienții cu sindrom Cushing. Mecanismul hipertensiunii arteriale implică stimularea receptorilor pentru mineralocorticoizi de către cortizol și creșterea secreției altor steroizi suprarenalieni. În caz de suspiciune a diagnosticului la pacienți care nu primesc glucocorticoizi exogeni, se poate realiza dozarea cortizolului liber în urina pe 24 ore sau se

TABELUL 37-4

FORME MENDELIANE RARE DE HIPERTENSIUNE

BOALA	FENOTIPUL	CAUZA GENETICĂ
Hiperaldosteronism corectabil prin administrare de glucocorticoizi	Autozomal dominant Hipokaliemie absentă sau ușoară	Genă himerică 11β-hidroxilază/aldosteron pe cromozomul 8
Deficit de 17α-hidroxilază	Autozomal recesiv Bărbați: pseudohermafroditism Femei: amenoree primară, absența caracteristicilor sexuale secundare	Mutații aleatorii ale genei *CYP17* de pe cromozomul 10
Deficit de 11β-hidroxilază	Autozomal recesiv Masculinizare	Mutații ale genei *CYP11B1* de pe cromozomul 8q21-q22
Deficit de 11β-hidroxisteroid dehidrogenază (sindromul excesului aparent de mineralocorticoizi)	Autozomal recesiv Hipokaliemie, renină scăzută, aldosteron scăzut	Mutații ale genei 11β-hidroxisteroid dehidrogenazei
Sindrom Liddle	Autozomal dominant Hipokaliemie, renină scăzută, aldosteron scăzut	Mutații ale genelor *SCNN1B* și *SCNN1C*, care codifică subunități ale canalului epitelial de sodiu
Pseudohipoaldosteronism tip II (sindrom Gordon)	Autozomal dominant Hiperkaliemie, valori normale ale ratei de filtrare glomerulară	Linkage la nivelul cromozomilor 1q31-q42 și 17p11-q21
Hipertensiune exacerbată de sarcină	Autozomal dominantă Hipertensiune severă în prima parte a sarcinii	Mutație nonsens la codonul 810, care conduce la înlocuirea leucinei cu serină (MR_{L810})
Boala rinichiului polichistic	Autozomal dominantă Rinichi mari cu modificări chistice, insuficiență renală, chisturi renale, anevrisme cerebrale, valvulopatii cardiace	Mutații ale genelor *PKD1* (cromozomul 16) și *PKD2* (cromozomul 4)
Feocromocitom	Autozomal dominant (a) Neoplazie endocrină multiplă (MEN) tip 2A: carcinom tiroidian de tip medular, hiperparatiroidism	(a) Mutații ale protooncogenei RET
	(b) Neoplazie endocrină multiplă (MEN) tip 2B: carcinom tiroidian de tip medular, neuroame mucoase, îngroșarea nervilor corneeni, ganglioneuromatoze ale tractului alimentar, habitus marfanoid	(b) Mutații ale protooncogenei RET
	(c) Boală von Hippel-Lindau: angioame retiniene, hemangioblastoame ale cerebelului și măduvei spinării, carcinom renal	(c) Mutații ale genei supresoare tumorale VHL
	(d) Neurofibromatoză tip 1: neurofibroame multiple, pete café au lait	(d) Mutații ale genei supresoare tumorale NF1

face un test de supresie cu dexametazonă. Dovezi recente sugerează că dozarea cortizolului în saliva recoltată noaptea târziu este un test screening cu sensibilitate adecvată și totodată convenabil. Pentru confirmarea diagnosticului și stabilirea etiologiei specifice a sindromului Cushing sunt necesare investigații suplimentare. Alegerea tratamentului adecvat se realizează în funcție de cauză.

FEOCROMOCITOMUL

Tumorile care secretă catecolamine sunt localizate în medulosuprarenală (feocromocitom) sau în țesutul paraganglionar extra-suprarenalian (paragangliom); hipertensiunea cauzată de acestea reprezintă aproximativ 0,05% din totalul cazurilor de hipertensiune. Aproximativ 20% dintre feocromocitoame sunt ereditare, cu transmitere autozomal dominantă. Feocromocitoamele ereditare se asociază cu neoplazie endocrină multiplă (MEN) tip 2A sau 2B (**Tabelul 37-4**). Dacă nu este diagnosticat, feocromocitomul poate avea efecte cardiovasculare fatale. Manifestările clinice, cum este hipertensiunea, sunt cauzate în principal de creșterea catecolaminelor circulante, însă unele dintre aceste tumori produc și diverse alte substanțe vasoactive. La un număr redus de pacienți tumora secretă predominant epinefrină, iar în această situație consecința este hipotensiunea și nu hipertensiunea. Diagnosticul este suspectat în general pe baza

manifestărilor clinice și/sau a asocierii cu alte afecțiuni (Tabelul 37-4). Prin analize de laborator se măsoară catecolaminele în urină sau plasmă. Pentru evaluarea pacienților și a rudelor în cazul cărora există suspiciune de feocromocitom asociat cu sindrom familial, sunt disponibile teste genetice de screening. Tratamentul definitiv constă în extirparea tumorii, care conduce la vindecare în aproximativ 90% dintre cazuri.

DIVERSE ALTE CAUZE DE HIPERTENSIUNE ARTERIALĂ

Hipertensiunea arterială asociată cu *apneea de somn obstructivă* este diagnosticată din ce în ce mai frecvent. Independent de obezitate, hipertensiunea este prezentă la > 50% dintre persoanele cu apnee de somn obstructivă (forma severă a sindromului de disfuncție respiratorie în timpul somnului). Severitatea hipertensiunii se corelează cu severitatea apneei de somn. Aproximativ 70% dintre pacienții cu apnee de somn obstructivă prezintă obezitate. De asemenea, acest tip de hipertensiune ar trebui luat în considerare la persoanele cu hipertensiune rezistentă la tratamentul medicamentos și la cei cu ronhopatie (sforăit). Diagnosticul poate fi confirmat prin polisomnogramă. În caz de obezitate, scăderea ponderală ameliorează sau vindecă apneea de somn și hipertensiunea asociată. Aplicarea de presiune pozitivă continuă în căile respiratorii (CPAP) în timpul somnului este un tratament eficace pentru apneea de somn obstructivă. După inițierea CPAP, pacienții cu hipertensiune arterială aparent rezistentă la medicamente răspund mai bine la tratamentul antihipertensiv.

Cea mai frecventă cauză cardiovasculară congenitală de hipertensiune arterială este *coarctația de aortă* (Cap. 19). Această afecțiune are incidență 1-8 la 1 000 de nou-născuți vii. De obicei este sporadică, însă afectează 35% dintre copiii cu sindrom Turner. Chiar dacă leziunea anatomică este corectată chirurgical în perioada vieții de sugar, până la 30% dintre pacienți dezvoltă ulterior hipertensiune și au risc crescut de boală coronariană accelerată și evenimente cerebrovasculare. Pacienții cu leziuni mai puțin severe pot rămâne nediagnosticați până la vârsta adultă. Semnele fizice stabilesc diagnosticul; acestea includ pulsuri femurale atenuate și întârziate, precum și prezența unui gradient de presiune sistolică între brațul drept și membrele inferioare (iar uneori, în funcție de localizarea coarctației, între brațul drept și brațul stâng). În partea stângă a zonei interscapulare se poate percepe un suflu sistolic cu caracter aspirat. Diagnosticul este confirmat prin radiografie toracică și ecocardiografie transesofagiană. Opțiunile terapeutice includ corectarea chirurgicală sau angioplastia cu balon, cu sau fără montarea unui stent intravascular. Ulterior, la mulți pacienți speranța de viață rămâne scăzută, cu hipertensiune arterială persistentă și deces prin cardiopatie ischemică, hemoragie cerebrală sau anevrism aortic.

Diverse alte boli endocrine, cum sunt *afecțiunile tiroidiene* și *acromegalia*, pot cauza hipertensiune. Hipertensiunea diastolică ușoară poate fi consecința hipotiroidismului, în timp ce hipertiroidismul produce hipertensiune sistolică. *Hipercalcemia*, indiferent de etiologie (cea mai frecventă fiind

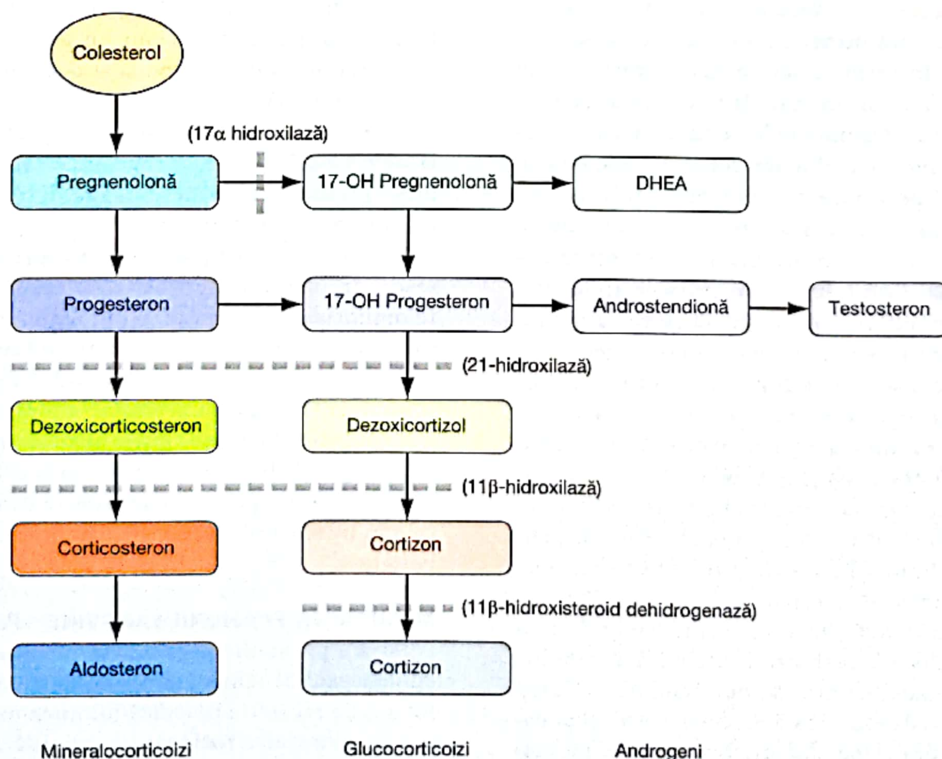


FIGURA 37-3
Deficite enzimatice suprarenaliene.

hiperparatiroidismul primar), conduce la hipertensiune. De asemenea, hipertensiunea arterială poate fi un efect secundar asociat cu numeroase *medicamente* (eliberate sau nu pe bază de rețetă).

HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ MONOGENICĂ

Au fost identificate numeroase forme rare de hipertensiune arterială monogenică (Tabelul 37-4). Acestea pot fi recunoscute pe baza caracteristicilor fenotipice, iar adeseori diagnosticul poate fi confirmat prin analiză genetică. Diverse defecte ereditare ale biosintezei și ale metabolismului steroizilor suprarenalieni conduc la hipertensiune arterială și hipokaliemie induse de mineralocorticoizi. La pacienții cu deficit de 17α-hidroxilază, sinteza de hormoni sexuali și cortizol este scăzută (**Fig. 37-3**). Ca urmare, acești indivizi nu se maturizează sexual; bărbații prezintă pseudohermafroditism, iar femeile amenoree primară și absența caracteristicilor sexuale secundare. Cortizolul determină prin feedback negativ scăderea producției hipofizare de ACTH; ca urmare, deficitul de cortizol se asociază cu creșterea ACTH și stimularea sintezei steroizilor suprarenalieni generați în amonte de enzima afectată. Acești mineralocorticoizi (în special dezoxicorticosteronul) produc hipertensiune arterială și hipokaliemie. Producția crescută de steroizi (deci hipertensiunea) se tratează prin administrare de glucocorticoizi în doză mică. Deficitul de 11β-hidroxilază conduce la sindrom adrenogenital cu retenție salină, a cărui incidență este 1/100 000 de nou-născuți vii. Acest defect enzimatic determină scăderea sintezei de cortizol, creșterea sintezei de mineralocorticoizi (de exemplu, dezoxicorticosteron) și accentuarea biosintezei de steroizi pe calea hormonilor androgeni. În formele severe manifestările devin evidente la începutul vieții (inclusiv la nou-născut), cu virilizare și organe genitale ambigue la genul feminin și mărirea penisului la genul masculin, iar debutul la vârste mai avansate se manifestă prin pubertate precoce și înălțime redusă. Când boala este diagnosticată în adolescență sau în perioada de adult tânăr, manifestările clinice sunt reprezentate de acnee, hirsutism sau tulburări menstruale. În formele cu debut tardiv hipertensiunea arterială este relativ rară. Pacienții cu deficit de 11β-hidroxisteroid dehidrogenază au capacitate scăzută de inactivare a cortizolului prin transformare în cortizon, iar hipertensiunea este secundară activării receptorilor pentru mineralocorticoizi de către cortizol. Acest defect poate fi ereditar sau dobândit (în urma consumului de lemn dulce, care conține acid glicerizic). Aceeași substanță este prezentă și în diferite tipuri de tutun pentru mestecat. În sindromul Liddle defectul este reprezentat de activarea constituțională a canalelor epiteliale de sodiu sensibile la amilorid (ENaC) localizate la nivelul tubulilor distali, ceea ce conduce la reabsorbție excesivă a sodiului; acest sindrom este ameliorat prin administrare de amilorid. Hipertensiunea arterială exacerbată de sarcină este secundară activării receptorilor mineralocorticoizi de către progesteron. Aproximativ 20% dintre feocromocitoame sunt familiale și pot fi asociate cu fenotipuri distincte.

TABELUL 37-5

ELEMENTE RELEVANTE ALE ANAMNEZEI
Durata hipertensiunii arteriale
Tratamente efectuate anterior: eficacitate și efecte secundare
Antecedentele heredocolaterale de hipertensiune și boli cardiovasculare
Obiceiuri alimentare și psihosociale
Alți factori de risc: variații ponderale, dislipidemie, fumat, diabet zaharat, inactivitate fizică
Elemente care indică hipertensiunea secundară: antecedente de afecțiuni renale, modificarea aspectului, slăbiciune musculară, episoade de sudorație profuză, palpitații, tremor, program de somn neregulat, ronhopatie (sforăit), somnolență diurnă, simptome de hipo- sau hipertiroidism, folosirea unor agenți care cresc presiunea sangvină
Semne ale leziunilor organelor țintă: antecedente de AIT, accident vascular cerebral, cecitate tranzitorie; angină, infarct miocardic, insuficiență cardiacă congestivă; evaluarea funcției sexuale
Alte comorbidități

Notă: AIT, accident ischemic tranzitoriu.

ABORDAREA PACIENTULUI CU HIPERTENSIUNE ARTERIALĂ

ANAMNEZA Evaluarea inițială a pacientului cu hipertensiune arterială ar trebui să includă anamneză detaliată și examinare fizică completă pentru confirmarea diagnosticului, screening pentru alți factori de risc cardiovascular, screening pentru depistarea unor cauze secundare de hipertensiune, identificarea consecințelor cardiovasculare ale hipertensiunii și ale altor afecțiuni, documentarea obiceiurilor personale care ar putea influența presiunea sangvină și determinarea potențialului de a interveni.

Majoritatea pacienților cu hipertensiune arterială nu prezintă manifestări specifice care ar putea fi atribuite presiunii sangvine crescute. Deși este considerată un simptom al hipertensiunii arteriale, cefaleea afectează în general numai pacienții cu hipertensiune arterială severă. În mod caracteristic, „cefaleea hipertensivă" apare dimineața și este localizată în regiunea occipitală. Alte simptome nespecifice care ar putea fi cauzate de creșterea presiunii sangvine sunt amețeala, palpitațiile, fatigabilitatea și impotența. Când sunt prezente, simptomele sunt produse în general de cardiopatia hipertensivă sau reprezintă manifestări ale hipertensiunii secundare. În **Tabelul 37-5** sunt enumerate principalele aspecte care trebuie clarificate în momentul efectuării anamnezei unui pacient hipertensiv.

MĂSURAREA PRESIUNII SANGVINE Pentru măsurarea corectă a presiunii sangvine este necesară atenție la detaliile legate de tehnică și condițiile de măsurare. Reglementările recente împiedică folosirea instrumentelor cu mercur din cauza toxicității potențiale ale acestora, astfel încât majoritatea măsurătorilor efectuate se realizează folosind instrumente la care citirea se realizează pe un

cadran. Acuratețea instrumentelor pentru măsurarea automată a presiunii sangvine ar trebui confirmată. Înainte de măsurare, pacientul ar trebui să rămână așezat timp de 5 minute într-o cameră liniștită, fără a vorbi, la temperatură ambientală confortabilă. Centrul manșetei de tensiune se poziționează la nivelul inimii, iar lățimea camerei cu aer a manșetei ar trebui să fie cel puțin 40% din circumferința brațului; se recomandă ca lungimea camerei cu aer să nu fie mai mică de 80% din circumferința brațului. Este importantă atenția la plasarea manșetei, plasarea stetoscopului și rata dezumflării manșetei (2 mmHg/s). Presiunea sistolică este cea măsurată în momentul perceperii primului zgomot Krokotoff („bătăi" regulate, care trebuie să fie cel puțin două), iar presiunea diastolică corespunde momentului în care se aude ultimul zgomot Krokotoff. În practica medicală curentă, diagnosticul de hipertensiune arterială se stabilește în urma măsurării presiunii sangvine la cabinetul medical, cu pacientul așezat.

Aparatele mobile de monitorizare a tensiunii arteriale disponibile în prezent au la bază principiul oscilometriei și de obicei sunt programate pentru a efectua măsurători la intervale de 15-30 de minute. Monitorizarea în ambulatoriu a presiunii sangvine nu se folosește însă de rutină în practica clinică și în general este rezervată pentru pacienții la care se suspectează prezența hipertensiunii de halat alb. Conform JNC7 (The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure), monitorizarea în ambulatoriu a presiunii sangvine este indicată și la pacienții cu hipertensiune rezistentă la tratament, hipotensiune simptomatică, insuficiență autonomă sau hipertensiune episodică.

EXAMINAREA FIZICĂ Trebuie observată constituția pacientului, inclusiv greutatea și înălțimea. La examinarea inițială, presiunea sangvină ar trebui măsurată la ambele brațe, fiind preferabilă repetarea măsurării cu pacientul culcat, așezat și în picioare, astfel încât să se realizeze și o evaluare pentru hipotensiune posturală. Chiar dacă pulsul femural este normal la palpare, presiunea arterială ar trebui măsurată cel puțin o dată la extremitățile inferioare la pacienții cu hipertensiune arterială descoperită înaintea vârstei de 30 ani. De asemenea, trebuie notată frecvența cardiacă. La persoanele cu hipertensiune fibrilația atrială are prevalență crescută. Gâtul trebuie palpat urmărindu-se prezența hipertrofiei tiroidiene, iar pacienții trebuie evaluați pentru semne de hipo- și hipertiroidism. Examinarea vaselor sangvine oferă informații despre afectarea vasculară și ar trebui să includă examinarea fundului de ochi, auscultație pentru zgomote la nivelul arterelor carotide și femurale și palparea pulsurilor la arterele femurale și pedioase. Retina este singurul țesut la nivelul căruia arterele și arteriolele pot fi examinate în mod direct. Odată cu creșterea severității hipertensiunii și a bolii aterosclerotice apar modificări progresive ale fundului de ochi, care includ creșterea reflexiei luminii la nivelul arteriolelor, anomalii la decusațiile arteriovenoase, hemoragii și exsudate, iar la pacienții cu hipertensiune malignă se observă edem papilar. La examinarea cordului se poate constata creșterea intensității zgomotului 2 cardiac (din cauza închiderii puternice a valvei aortice) și galop S_4 atribuit contracției atriale în condițiile complianței reduse a ventriculului stâng. Creșterea suprafeței șocului apexian, care apare susținut și deplasat lateral, indică prezența hipertrofiei ventriculare stângi. Prezența unui zgomot vascular abdominal, în special dacă prezintă iradiere laterală și persistă atât în sistolă, cât și în diastolă, ridică posibilitatea diagnosticului de hipertensiune renovasculară. La pacienții cu boală renală polichistică, rinichii sunt uneori palpabili. Examinarea fizică ar trebui să includă atât încercarea de identificare a semnelor de ICC, cât și o evaluare neurologică.

TABELUL 37-6

ANALIZE DE LABORATOR FOLOSITE DE RUTINĂ ÎN CADRUL EVALUĂRII INIȚIALE

SISTEMUL EVALUAT	TIPUL ANALIZELOR
Renal	Sumar de urină, excreția de albumină, uree serică și/sau creatinină serică
Endocrin	Natremie, kaliemie, calcemie, TSH
Metabolic	Glicemie după repaus alimentar, colesterol total, colesterol HDL și LDL (adeseori calculat), trigliceride
Altele	Hematocrit, electrocardiogramă

Notă: TSH, hormon stimulator al tiroidei; HDL - lipoproteine cu densitate înaltă; LDL - lipoproteine cu densitate scăzută.

ANALIZE DE LABORATOR Analizele de laborator recomandate pentru evaluarea inițială a pacienților cu hipertensiune arterială sunt prezentate în Tabelul 37-6. Repetarea evaluării funcției renale, a electroliților serici, a glicemiei și a lipidelor este indicată după introducerea unui medicament antihipertensiv nou și ulterior anual, sau mai frecvent când există indicații clinice. La pacienții cu hipertensiune arterială aparent rezistentă la tratament și în situațiile în care evaluarea clinică sugerează o formă secundară de hipertensiune sunt indicate investigații de laborator mai amănunțite.

℞ Tratament: HIPERTENSIUNE ARTERIALĂ

MODIFICAREA STILULUI DE VIAȚĂ Adoptarea unui stil de viață care influențează în mod favorabil presiunea sangvină are implicații atât pentru profilaxia, cât și pentru tratamentul hipertensiunii arteriale. Modificările stilului de viață prin măsuri care ajută la starea de sănătate sunt recomandate indivizilor cu prehipertensiune și ca element ajutător pentru tratamentul medicamentos al persoanelor cu hipertensiune. Aceste intervenții trebuie orientate asupra riscului general de apariție a unei afecțiuni cardiovasculare. Deși impactul asupra valorilor presiunii sangvine este

TABELUL 37-7

MODIFICĂRI ALE STILULUI DE VIAȚĂ RECOMANDATE PENTRU CONTROLUL HIPERTENSIUNII ARTERIALE

Scădere ponderală	Este indicată atingerea și menținerea unui BMI < 25 kg/m²
Scăderea aportului dietetic de sare	< 6 g NaCl/zi
Adoptarea planului dietetic DASH	Dietă bogată în fructe, legume și produse lactate degresate (cu conținut redus de grăsimi saturate și grăsimi totale)
Consum moderat de alcool	În cazul celor care consumă alcool, ≤ 2 băuturi/zi la bărbați și ≤ 1 băutură/zi la femei
Activitate fizică	Activitate aerobică regulată (de exemplu, mers rapid timp de 30 de minute/zi)

Notă: BMI, indice de masă corporală; DASH, Dietary Approaches to Stop Hypertension (studiu clinic).

mai pronunțat la pacienții cu hipertensiune arterială, studii clinice pe termen scurt au arătat că scăderea ponderală și reducerea aportului dietetic de NaCl contribuie și la prevenirea apariției hipertensiunii. La indivizii hipertensivi, chiar dacă aceste intervenții nu conduc la reducerea suficientă a presiunii sangvine astfel încât administrarea de medicamente să poată fi evitată, ele determină scăderea numărului de medicamente sau a dozelor necesare pentru controlul presiunii sangvine. Modificările dietetice care scad în mod eficace presiunea sangvină sunt scăderea ponderală, reducerea aportului de NaCl, creșterea aportului de potasiu, consumul moderat de alcool și adoptarea unui stil de viață sănătos (**Tabelul 37-7**).

Profilaxia și tratamentul obezității sunt importante pentru reducerea presiunii sangvine și a riscului de afecțiuni cardiovasculare. Studiile clinice au arătat că pe termen scurt, chiar și reduceri modeste ale greutății pot conduce la scăderea presiunii sangvine și creșterea sensibilității la insulină. În cazul unei reduceri medii a greutății corporale cu 9,2 kg a fost observată o scădere medie a presiunii sangvine cu 6,3/3,1 mmHg. Activitatea fizică regulată facilitează scăderea ponderală, reduce presiunea sangvină și diminuează riscul general de boli cardiovasculare. Presiunea sangvină poate fi scăzută prin efectuarea timp de 30 de minute, 6-7 zile pe săptămână, a unei activități fizice de intensitate moderată, cum ar fi mersul rapid, sau prin activitate fizică mai intensă și mai puțin frecventă.

Sensibilitatea presiunii sangvine la aportul de NaCl prezintă variabilitate individuală, care pare a avea o bază genetică. Conform rezultatelor obținute în metaanalize, limitarea aportului zilnic de NaCl la 4,4-7,4 g (75-125 mEq) conduce la reducerea presiunii sangvine cu 3,7-4,9/0,9-2,9 mmHg la pacienții hipertensivi și la scădere mai mică în cazul indivizilor normotensivi. Dietele sărace în potasiu, calciu și magneziu se asociază cu presiune sangvină crescută și prevalență mai mare a hipertensiunii arteriale. Raportul urinar sodiu/potasiu se corelează cu presiunea sangvină mai puternic decât concentrația sodiului sau a potasiului considerată singură. Administrarea de potasiu și calciu are efecte antihipertensive moderate și variabile, iar suplimentele de potasiu se asociază cu reducerea mortalității prin accident vascular cerebral (independent de presiunea sangvină). Consumul de alcool mai mare de 3 băuturi pe zi (o băutură standard conține aproximativ 14 g de etanol) se asociază cu creșterea presiunii sangvine, iar reducerea consumului de alcool se asociază cu scăderea presiunii sangvine. Mecanismele prin care aportul de potasiu, calciu sau alcool influențează presiunea sangvină nu sunt încă elucidate.

Studiul clinic DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) a demonstrat în mod convingător că adoptarea timp de 8 săptămâni a unei diete bogate în fructe, legume și produse lactate cu conținut scăzut de grăsime conduce la scăderea presiunii sangvine în cazul indivizilor cu valori ale tensiunii arteriale la limita superioară a normalului și la cei cu hipertensiune arterială ușoară. Reducerea aportului zilnic de NaCl < 6 g (100 mEq) a amplificat efectul acestei diete asupra presiunii sangvine. Fructele și legumele sunt surse bogate de potasiu, magneziu și fibre, iar produsele lactate sunt surse importante de calciu.

TRATAMENTUL MEDICAMENTOS Administrarea de medicamente este indicată în cazul persoanelor cu presiune sangvină ≥140/90 mmHg. Beneficiul obținut în urma tratamentului antihipertensiv depinde de magnitudinea reducerii presiunii sangvine. Scăderea presiunii sangvine sistolice cu 10-12 mmHg și a celei diastolice cu 5-6 mmHg conferă la 5 ani după inițierea tratamentului o reducere relativă de 35-40% pentru riscul de accident vascular cerebral și 12-16% pentru riscul de boală coronariană. Riscul de insuficiență cardiacă este scăzut cu >50%. Răspunsurile individuale la diferitele clase de agenți antihipertensivi prezintă variabilitate considerabilă, iar magnitudinea răspunsului la orice medicament folosit ca monoterapie este limitată de activarea mecanismelor de contrareglare, care se opun efectului hipotensiv terapeutic. Alegerea agenților antihipertensivi, precum și a combinațiilor de medicamente, ar trebui făcută individualizat, ținând cont de vârstă, de severitatea hipertensiunii arteriale, alți factori de risc pentru afecțiuni cardiovasculare, boli asociate și de aspecte practice legate de costuri, efecte secundare și frecvența administrării (**Tabelul 37-8**).

Diureticele Diureticele tiazidice se administrează adeseori în doză redusă ca tratament de primă linie, singure sau în asociere cu alte medicamente antihipertensive. Tiazidele inhibă pompa Na^+/Cl^- de la nivelul tubulilor contorți distali, determinând astfel creșterea excreției de sodiu. Pe termen lung au și efect vasodilatator. Sunt medicamente sigure, eficace și ieftine, care reduc incidența evenimentelor clinice. În asociere cu beta-blocante, inhibitori ECA sau blocante ale receptorilor de angiotensină, au efect aditiv de scădere a presiunii sangvine. În schimb, asocierea unui diuretic cu un blocant al canalelor de calciu este mai puțin eficace. Dozele obișnuite de hidroclorotiazidă variază între 6,25 și 50 mg/zi.

TABELUL 37-8

EXEMPLE DE MEDICAMENTE CU ADMINISTRARE ORALĂ FOLOSITE PENTRU TRATAMENTUL HIPERTENSIUNII ARTERIALE

CLASA TERAPEUTICĂ	EXEMPLE	DOZA ZILNICĂ TOTALĂ UZUALĂ[a] (NUMĂRUL DE ADMINISTRĂRI PE ZI)	ALTE INDICAȚII	CONTRAINDICAȚII/ PRUDENȚĂ
Diuretice				
Tiazidice	Hidroclorotiazidă	6,25-50 mg (1-2)		Diabet zaharat, dislipidemie, hiperuricemie, gută, hipokaliemie
	Clorotiazidă	25-50 mg (1)		
Diuretice de ansă	Furosemid	40-80 mg (2-3)	ICC, insuficiență renală	Diabet zaharat, dislipidemie, hiperuricemie, gută, hipokaliemie
	Acid etacrinic	50-100 mg (2-3)		
Antagoniști ai aldosteronului	Spironolactonă	25-100 mg (1-2)	ICC, hiperaldosteronism primar	Insuficiență renală, hiperkaliemie
	Eplerenonă	50-100 mg (1-2)		
Diuretice care scad eliminarea de K⁺	Amilorid	5-10 mg (1-2)		Insuficiență renală, hiperkaliemie
	Triamteren	50-100 mg (1-2)		
Beta-blocante				
Cardioselective	Atenolol	25-100 mg (1)	Angină, ICC, după IM, tahicardie sinusală, tahiaritmii ventriculare	Astm bronșic, BPOC, bloc atrio-ventricular gradul 2 sau 3, boala nodului sinusal
	Metoprolol	25-100 mg (1-2)		
Neselective	Propranolol	40-160 mg (2)		
	Propranolol LA	60-180 (1)		
Cu efect combinat alfa/ beta	Labetalol	200-800 mg (2)	După IM, ICC	
	Carvedilol	12,5-50 mg (2)		
Alfa-blocante				
Selective	Prazosin	2-20 mg (2-3)	Prostatism	
	Doxazosin	1-16 mg (1)		
	Terazosin	1-10 mg (1-2)		
Neselective	Fenoxibenzamină	20-120 mg (2-3)	Feocromocitom	
Simpatolitice				
Cu acțiune centrală	Clonidină	0,1-0,6 mg (2)		
	Clonidină (plasture)	0,1-0,3 mg (1/săptămână)		
	Metildopa	250-1000 mg (2)		
	Rezerpină	0,05-0,25 mg (1)		
	Guanfacină	0,5-2 mg (1)		
Inhibitori ECA	Captopril	25-200 mg (2)	După IM, ICC, nefropatie	Insuficiență renală, stenoză bilaterală de arteră renală, sarcină, hiperkaliemie
	Lizinopril	10-40 mg (1)		
	Ramipril	2,5-20 mg (1-2)		
Antagoniști ai receptorilor de angiotensină II	Losartan	25-100 mg (1-2)	ICC, nefropatie diabetică, tuse produsă de inhibitorii ECA	Insuficiență renală, stenoză bilaterală de arteră renală, sarcină, hiperkaliemie
	Valsartan	80-320 mg (1)		
	Candesartan	2-32 mg (1-2)		
Blocante ale canalelor de calciu				
Dihidropiridinice	Nifedipină (cu acțiune prelungită)	30-60 mg (1)	Angină	Insuficiență cardiacă, bloc atrio-ventricular gradul 2 sau 3
Nondihidropiridinice	Verapamil (cu acțiune prelungită)	120-360 mg (1-2)	După IM, tahicardii supraventriculare, angină	
	Diltiazem (cu acțiune prelungită)	180-420 mg (1)		
Vasodilatatoare cu acțiune directă	Hidralazină	25-100 mg (2)		Boală coronariană severă
	Minoxidil	2,5-80 mg (1-2)		

[a] Este preferabil ca în cazul pacienților vârstnici, precum și când se folosesc anumite combinații de agenți antihipertensivi, tratamentul să fie început cu doze mici.

Notă: ICC, insuficiență cardiacă congestivă; BPOC, boală pulmonară obstructivă cronică; IM, infarct miocardic; ECA, enzimă de conversie a angiotensinei.

Din cauza creșterii incidenței efectelor secundare metabolice (hipokaliemie, rezistență la insulină, creșterea colesterolului), folosirea unor doze mai mari nu este recomandată. Diureticele care nu cresc eliminarea de potasiu (amilorid și triamteren) acționează prin inhibarea canalelor epiteliale de sodiu prezente în segmentele distale ale nefronilor. Acești agenți au efect antihipertensiv redus, însă pot fi utilizați în asociere cu diuretice tiazidice pentru a oferi protecție

împotriva hipokaliemiei. Principala țintă farmacologică a diureticelor de ansă este cotransportorul Na^+-K^+-$2Cl^-$ localizat în porțiunea groasă a brațului ascendent al ansei Henle. Diureticele de ansă sunt rezervate în general pentru pacienții cu hipertensiune arterială și reducerea ratei de filtrare glomerulară [reflectată de valori ale creatininei serice > 220 µmol/l (>2,5 mg/dl)], ICC sau retenție de sodiu și edeme de altă etiologie (de exemplu, administrarea unui agent vasodilatator cu potență mare, cum este minoxidilul).

Blocantele sistemului renină-angiotensină Inhibitorii ECA scad producția de angiotensină II, cresc nivelul de bradikinină și reduc activitatea sistemului nervos simpatic. Blocantele receptorilor de angiotensină II realizează blocadă selectivă a receptorilor AT_1, iar acțiunea angiotensinei II la nivelul receptorilor AT_2 (care nu sunt blocați) accentuează efectul hipotensiv. Ambele clase de medicamente sunt antihipertensive eficace și pot fi utilizate ca monoterapie sau în asociere cu diuretice, blocante ale canalelor de calciu sau alfa-blocante. Efectele secundare ale inhibitorilor ECA și ale blocantelor receptorilor de angiotensină includ insuficiența renală funcțională, secundară dilatației arteriolelor eferente (la pacienții cu stenoză de arteră renală). Alte afecțiuni care cresc riscul de insuficiență renală indusă de acești agenți sunt deshidratarea, ICC și administrarea de antiinflamatoare nesteroidiene. Aproximativ 15% dintre pacienți prezintă tuse seacă, iar angioedemul afectează <1% din pacienții tratați cu inhibitori ECA. Angioedemul apare cel mai frecvent la indivizi de origine asiatică și este mai frecvent la afro-americani decât la persoanele de rasă albă. Hiperkaliemia secundară hipoaldosteronismului este un efect advers ocazional atât al inhibitorilor ECA, cât și al blocantelor receptorilor de angiotensină.

Antagoniștii aldosteronului Spironolactona este un antagonist neselectiv al aldosteronului și poate fi folosită singură sau în asociere cu un diuretic tiazidic. Are eficacitate deosebită la pacienții cu hipertensiune esențială hiporeninemică, hipertensiune rezistentă la tratament și hiperaldosteronism primar. În cazul persoanelor cu ICC, spironolactona în doză mică reduce mortalitatea și numărul spitalizărilor prin insuficiență cardiacă, atunci când se administrează în asociere cu tratamentul convențional care include inhibitori ECA, digoxină și diuretice de ansă. Spironolactona se leagă de receptorii pentru progesteron și androgeni, astfel încât efectele secundare includ ginecomastie, impotență și tulburări menstruale. Aceste reacții adverse pot fi evitate dacă se utilizează un medicament mai nou numit eplerenonă, un antagonist selectiv al aldosteronului. Eplerenona a fost aprobată recent în Statele Unite pentru tratamentul hipertensiunii arteriale.

Blocantele α-adrenergice Antagoniștii receptorilor α-adrenergici care acționează la nivel postsinaptic reduc presiunea sangvină prin scăderea rezistenței vasculare periferice. Aceștia sunt agenți antihipertensivi eficace, folosiți ca monoterapie sau în asociere cu alte medicamente. Însă studiile clinice efectuate la pacienți hipertensivi au dovedit că blocarea receptorilor alfa nu reduce morbiditatea și mortalitatea cardiovasculară și nu oferă o protecție adecvată împotriva ICC, comparativ cu alte clase de agenți antihipertensivi. Aceste medicamente sunt eficace și pentru tratamentul simptomelor legate de tractul urinar inferior la bărbații cu hipertrofie prostatică. Antagoniștii neselectivi ai receptorilor α-adrenergici se atașează de receptori postsinaptici și presinaptici, fiind utilizați în special pentru tratamentul pacienților cu feocromocitom.

Medicamentele simpatolitice Agoniștii receptorilor α_2-adrenergici, care acționează la nivel central, scad rezistența vasculară periferică prin inhibiția activității sistemului nervos simpatic. Aceste medicamente au utilitate îndeosebi la pacienții cu neuropatie autonomă, care prezintă variații largi ale presiunii sangvine din cauza disfuncției baroreceptorilor. Efectele adverse includ somnolență, xerostomie (uscarea gurii) și hipertensiune reactivă în momentul întreruperii tratamentului. Simpatoliticele cu acțiune periferică scad rezistența periferică și inhibă constricția venoasă prin epuizarea rezervelor de norepinefrină de la nivelul terminațiilor nervoase. Deși sunt agenți antihipertensivi potențial eficace, utilitatea lor este limitată de faptul că produc hipotensiune ortostatică, disfuncție sexuală și prezintă numeroase interacțiuni medicamentoase.

Blocantele canalelor de calciu Aceste medicamente reduc rezistența vasculară periferică prin blocarea canalelor de calciu tip L, cu scăderea consecutivă a concentrației intracelulare a calciului și atenuarea vasoconstricției. Această grupă de medicamente prezintă eterogenitate crescută, incluzând agenți din următoarele trei clase: fenilalchilamine (verapamil), benzotiazepine (diltiazem) și 1,4-dihidropiridine (substanțe de tipul nifedipinei). Administrate singure sau în asociere cu alte medicamente (inhibitori ECA, beta-blocante, blocante α1-adrenergice), blocantele canalelor de calciu reduc în mod eficace presiunea sangvină; nu este încă stabilit dacă asocierea unui diuretic la un blocant al canalelor de calciu conduce la reducerea mai accentuată a presiunii sangvine. Efectele secundare ale dihidropiridinelor includ înroșirea tegumentului, cefalee și edem, fiind cauzate de efectul vasodilatator intens al acestor medicamente; edemele sunt consecința creșterii gradienților de presiune transcapilară și nu a retenției hidrosaline.

Vasodilatatoarele cu acțiune directă Acești agenți reduc rezistența periferică și activează concomitent mecanisme care susțin presiunea arterială, în special sistemul nervos simpatic, sistemul renină-angiotensină-aldosteron și retenția de sodiu. De obicei nu sunt considerate agenți de primă linie și au eficacitate maximă când se asociază unei combinații care include un diuretic și un beta-blocant. Hidralazina are efect vasodilatator puternic, acțiune antioxidantă și crește nivelul oxidului nitric, iar minoxidilul este un medicament cu potență foarte ridicată, folosit cel mai frecvent la pacienții cu insuficiență renală care nu răspund la alte tratamente. Hidralazina poate produce sindrom lupic, iar efectele secundare ale minoxidilului includ hipertricoză și efuziune pericardică.

COMPARAȚIA MEDICAMENTELOR ANTIHIPERTENSIVE Metaanalizele efectuate pentru a studia eficacitatea diferitelor clase de agenți antihipertensivi sugerează că efectul de reducere a presiunii sangvine este practic identic pentru următoarele clase principale de medicamente antihipertensive folosite în monoterapie: diuretice tiazidice, beta-blocante, inhibitori ECA, blocante ale receptorilor de angiotensină II, blocante ale canalelor de calciu și blocante α_2-adrenergice. În medie, majoritatea agenților antihipertensivi administrați la doze standard reduc presiunea sangvină cu 8-10/4-7 mmHg; însă în ceea ce privește responsivitatea, par a exista subgrupuri între care există diferențe. Pacienții mai tineri răspund mai bine la beta-blocante și inhibitori ECA, în timp ce la pacienții > 50 de ani sunt mai eficace diureticele și blocantele canalelor de calciu. Asocierea dintre concentrația reninei plasmatice și răspunsul presiunii sangvine este limitată. Pacienții cu hipertensiune hiperreninemică răspund mai bine la inhibitorii ECA și blocantele receptorilor de angiotensină II comparativ cu alte clase de medicamente, în timp ce pacienții cu hipertensiune hiporeninemică răspund mai bine la diuretice și blocante ale canalelor de calciu. Indivizii afro-americani hipertensivi au în general un nivel redus al reninei și pentru controlul adecvat al presiunii sangvine necesită doze mai mari de inhibitori ECA și blocante ale receptorilor de angiotensină II comparativ cu persoanele de rasă albă, însă această diferență dispare când acești agenți se asociază cu un diuretic. Comparativ cu restul lumii, la pacienții afro-americani și beta-blocantele par a avea eficacitate mai redusă decât diureticele tiazidice.

Numeroase studii clinice au evaluat posibilitatea ca diferitele clase de agenți antihipertensivi să aibă efecte protectoare la nivel cardiovascular și renal, independente de capacitatea acestor medicamente de a scădea presiunea sangvină. Inhibitorii ECA au eficacitate deosebită, independentă de controlul presiunii sangvine, în ceea ce privește reducerea evenimentelor cardiovasculare și renale. Atât inhibitorii ECA, cât și blocantele receptorilor pentru angiotensină II scad proteinuria și reduc rata de progresie a insuficienței renale, indiferent dacă disfuncția renală are sau nu ca etiologie diabetul zaharat. Efectul protector renal al acestor agenți, comparat cu cel al altor medicamente antihipertensive, este mai mic la presiuni sangvine relativ reduse. Atât la pacienții hipertensivi, cât și la persoanele normotensive, inhibitorii ECA ameliorează simptomatologia, scad riscul de deces prin ICC și reduc morbiditatea și mortalitatea după infarct miocardic. La pacienții cu ICC, beneficii similare în ceea ce privește morbiditatea și mortalitatea cardiovasculară au fost observate în urma utilizării blocantelor receptorilor de angiotensină II. Inhibitorii ECA oferă protecție coronariană mai bună decât blocantele canalelor de calciu, în timp ce acestea din urmă sunt mai eficace pentru prevenirea accidentelor vasculare comparativ cu inhibitorii ECA sau beta-blocantele.

La majoritatea pacienților cu hipertensiune arterială și insuficiență cardiacă secundară disfuncției sistolice și/sau diastolice, tratamentul cu diuretice, inhibitori ECA, blocante ale receptorilor de angiotensină II și beta-blocante este recomandat deoarece ameliorează supraviețuirea. Deși valoarea optimă țintă pentru presiunea sangvină la pacienții cu insuficiență cardiacă nu a fost stabilită, un obiectiv rezonabil este menținerea celei mai mici valori care nu se asociază cu manifestări de hipoperfuzie.

Într-o analiză recentă au fost comparate rezultatele a 15 studii clinice ample, urmărindu-se efectele tratamentului antihipertensiv cu diferite clase de medicamente asupra morbidității și mortalității. În 13 dintre aceste studii incidența evenimentelor cardiovasculare a fost similară între grupele de tratament, iar în celelalte 2 diferența a fost semnificativă la limită. Este posibil ca diferențele de eficacitate cardiovasculară asociate cu folosirea diferitelor tratamente să fie atenuate în aceste studii mari de ieșirea pacienților din studiu, de trecerea neplanificată a pacienților dintr-un braț al studiului în altul și puterea statistică insuficientă pentru a detecta diferențele dintre diferite subgrupuri. Cu toate acestea, este cert că efectele de protecție cardiovasculară și renală ale tratamentului antihipertensiv depind în cea mai mare măsură de controlul adecvat al hipertensiunii.

VALORILE ȚINTĂ ALE PRESIUNII SANGVINE
Conform datelor obținute în studii clinice, protecția maximă împotriva evenimentelor cardiovasculare este atinsă la valori < 135-140 mmHg pentru presiunea sangvină sistolică și < 80-85 mmHg pentru presiunea sangvină diastolică; însă tratamentul nu reduce riscul cardiovascular la nivelul existent în populația indivizilor fără hipertensiune. Obiective mai agresive pentru controlul presiunii sangvine (de exemplu, valori < 130/80 mmHg măsurate la cabinetul medical) sunt adecvate în cazul pacienților cu diabet, boală coronariană, afecțiuni renale cronice sau alți factori de risc cardiovascular. La pacienții cu diabet, controlul adecvat al presiunii sangvine reduce riscul de evenimente cardiovasculare și deces, precum și riscul de boală microvasculară (nefropatie, retinopatie). Scăderea riscului este mai mare la cei cu diabet decât la persoanele fără diabet.

Pentru atingerea valorilor țintă recomandate, majoritatea pacienților hipertensivi trebuie să primească mai mult de un medicament. Adeseori, la pacienții cu diabet zaharat și insuficiență renală este necesară asocierea a trei sau patru medicamente. Pentru majoritatea agenților, reducerea presiunii în cazul administrării unor doze pe jumătate din cele standard este cu aproximativ 20% mai mică decât atunci când se administrează doze standard. În combinații adecvate, aceste medicamente administrate în doze reduse au efecte aditive în ceea ce privește scăderea presiunii sangvine, iar incidența reacțiilor adverse este mai mică.

Deși au fost ridicate probleme în legătură cu diminuarea fluxului sangvin cerebral, coronarian și renal în cazul unui tratament antihipertensiv prea agresiv, studiile clinice nu au pus în evidență fenomenul „curbei de forma literei J" (adică în cazul scăderii presiunii sangvine realizate în practica clinică, nu pare a exista o valoare prag inferioară dincolo de care riscul cardiovascular începe să crească). Chiar și la indivizii cu

hipertensiune sistolică izolată, reducerea la valori mai mici a presiunii diastolice nu are efecte negative. Însă există relativ puţine informaţii referitoare la raportul risc/beneficiu al tratamentului antihipertensiv la pacienţii >80 ani, iar la această categorie de pacienţi este indicată reducerea progresivă a presiunii sangvine până la valori ţintă mai puţin agresive.

Termenul *hipertensiune arterială rezistentă la tratament* se referă la pacienţii în cazul cărora presiunea sangvină rămâne în mod constant > 140/90 mmHg, în ciuda tratamentului cu trei sau mai mulţi agenţi antihipertensivi (inclusiv un diuretic) administraţi la doze maxime şi în combinaţie rezonabilă. Hipertensiunea arterială rezistentă sau dificil de controlat este mai frecventă la pacienţii > 60 de ani decât la cei tineri. Poate fi produsă de „pseudorezistenţă" (valori crescute ale presiunii sangvine în cazul măsurării la cabinetul medical şi valori scăzute la domiciliu), de lipsa complianţei terapeutice, prezenţa unor cauze identificabile de hipertensiune (cum sunt obezitatea şi consumul excesiv de alcool) sau de folosirea unor medicamente eliberate sau nu pe bază de reţetă (Tabelul 37-3). Rareori, la pacienţii vârstnici, pseudohipertensiunea poate avea legătură cu imposibilitatea măsurării adecvate a presiunii sangvine din cauza sclerozei arteriale severe. Această situaţie trebuie luată în considerare când pulsul radial rămâne palpabil în ciuda ocluziei arterei brahiale de către manşeta aparatului de luat tensiunea (manevra Osler). Valoarea reală a presiunii sangvine poate fi determinată prin măsurare intraarterială directă. Evaluarea pacienţilor cu hipertensiune rezistentă poate include monitorizarea presiunii sangvine la domiciliu pentru a determina dacă valorile presiunii măsurate la cabinet sunt reprezentative. Dacă nu există o explicaţie adecvată pentru rezistenţa hipertensiunii la tratament, se recomandă efectuarea de investigaţii extensive pentru a identifica cauza unei eventuale forme de hipertensiune secundară.

TABELUL 37-9

MEDICAMENTELE CU ADMINISTRARE PARENTERALĂ PREFERABILE ÎN ANUMITE URGENŢE HIPERTENSIVE

Encefalopatie hipertensivă	Nitroprusiat, nicardipină, labetalol
Hipertensiune malignă (când este indicat tratament iv)	Labetalol, nicardipină, nitroprusiat, enalaprilat
Accident vascular cerebral	Nicardipină, labetalol, nitroprusiat
Infarct miocardic/angină instabilă	Nitroglicerină, nicardipină, labetalol, esmolol
Insuficienţă ventriculară stângă acută	Nitroglicerină, enalaprilat, diuretice de ansă
Disecţie de aortă	Nitroprusiat, esmolol, labetalol
Criză adrenergică	Fentolamină, nitroprusiat
Hipertensiune arterială postoperatorie	Nitroglicerină, nitroprusiat, labetalol, nicardipină

Sursă: adaptat după D. G. Vidt, în S. Oparil, M. A. Weber (eds): *Hypertension*, 2d ed. Philadelphia, Elsevier Saunders, 2005.

TABELUL 37-10

DOZELE UZUALE DE MEDICAMENTE ANTIHIPERTENSIVE ADMINISTRATE INTRAVENOS ÎN URGENŢELE HIPERTENSIVE[a]

AGENTUL ANTIHIPERTENSIV	DOZA DE ADMINISTRARE INTRAVENOASĂ
Nitroprusiat	Iniţial 0,3 (μg/kg)/min; de obicei 2-4 (μg/kg)/min; maxim 10 (μg/kg)/min timp de 10 minute
Nicardipină	Iniţial 5 mg/oră; se creşte cu 2,5 mg/oră la intervale de 5-15 minute; maxim 15 mg/oră
Labetalol	2 mg/min până la 300 mg sau 20 mg în 2 minute, ulterior 40-80 mg la intervale de 10 minute până la doza totală de 300 mg
Enalaprilat	De obicei 0,625-1,250 mg administrate în decurs de 5 minute, repetat la 6-8 ore; maxim 5 mg/doză
Esmolol	Iniţial 80-500 μg/kg administrate în decurs de 1 minut, ulterior 50-300 (μg/kg)/min
Fentolamină	5-15 mg bolus
Nitroglicerină	Iniţial 5 μg/min, după care se creşte cu 5 μg/min la intervale de 3-5 minute; dacă după atingerea dozei de 20 μg/min nu se obţine răspuns, doza poate fi crescută în continuare cu câte 10/20 μg/min
Hidralazină	10-50 mg la intervale de 30 minute

[a] Este necesară monitorizarea constantă a presiunii sangvine. Se începe administrarea cu doza minimă. Dozele ulterioare şi intervalele de administrare trebuie ajustate în funcţie de răspunsul obţinut şi de durata de acţiune specifică fiecărui medicament.

URGENȚELE HIPERTENSIVE Probabil datorită utilizării pe scară largă a tratamentului antihipertensiv, în Statele Unite s-a constatat scăderea numărului de pacienți care se prezintă cu „valori critice" ale presiunii sangvine. Majoritatea pacienților cu hipertensiune arterială severă au boală hipertensivă cronică, iar în absența leziunilor organice acute reducerea bruscă a presiunii sangvine se asociază cu morbiditate semnificativă și ar trebui evitată. Elementul cheie pentru tratamentul adecvat al hipertensiunii severe este diferențierea dintre crizele hipertensive și urgențele hipertensive. Rapiditatea cu care presiunea sangvină ar trebui scăzută depinde în principal de amploarea leziunilor organice și nu de valoarea presiunii sangvine. În **Tabelele 37-9** și **37-10** sunt prezentate diverse urgențe hipertensive și tratamentele recomandate pentru acestea.

Hipertensiunea arterială malignă este un sindrom asociat cu creșterea bruscă a presiunii sangvine la un pacient cu boală hipertensivă sau în cazul debutului brusc al hipertensiunii la un individ anterior normotensiv. Nivelul absolut al presiunii sangvine este mai puțin important decât viteza creșterii acesteia. Din punct de vedere patologic, sindromul se asociază cu vasculită necrozantă difuză, trombi arteriolari și depozite de fibrină la nivelul pereților arteriolelor. Au fost observate zone de necroză fibrinoidă la nivelul arteriolelor renale, cerebrale, retiniene și din alte organe. Manifestările clinice includ retinopatie progresivă (spasm arteriolar, hemoragii, exsudate și edem papilar), deteriorarea funcției renale cu proteinurie, anemie hemolitică microangiopatică și encefalopatie. La acești pacienți, anamneza ar trebui să includă întrebări despre folosirea inhibitorilor de monoamin-oxidază și a drogurilor (de exemplu, cocaină, amfetamine).

Deși în cazul encefalopatiei hipertensive presiunea sangvină ar trebui redusă rapid, tratamentul prea agresiv se asociază cu o serie de riscuri. La persoanele cu hipertensiune, valorile superioară și inferioară ale intervalului de autoreglare a fluxului sangvin cerebral sunt deplasate către un nivel mai ridicat, astfel încât scăderea presiunii sangvine la valori mai mici decât limita inferioară a acestui interval produce ischemie sau infarct cerebral prin diminuarea marcată a fluxului sangvin la nivelul creierului. De asemenea, în cazul tratamentului foarte agresiv se produce scăderea fluxului sangvin renal și coronarian. Scopul inițial al tratamentului este reducerea presiunii arteriale medii cu maxim 25% într-un interval de câteva minute până la 2 ore, sau menținerea presiunii sangvine la valori de 160/100-110 mmHg. Acest obiectiv poate fi realizat prin administrare intravenoasă de nitroprusiat, un vasodilatator cu durată scurtă de acțiune și efect rapid, care permite controlul adecvat al presiunii sangvine în fiecare moment. Alți agenți eficace pentru tratamentul encefalopatiei hipertensive sunt labetalolul și nicardipina, administrați parenteral.

La pacienții cu hipertensiune malignă fără encefalopatie sau alt eveniment grav este preferabilă reducerea presiunii sangvine în decurs de câteva ore sau mai mult și nu în câteva minute. Acest obiectiv poate fi atins în mod eficace prin administrarea frecventă pe cale orală a unor medicamente cu durată scurtă de acțiune, cum ar fi captopril, clonidină sau labetalol.

Adeseori, după accidente vasculare trombotice sau hemoragice se constată creșterea acută tranzitorie a presiunii sangvine, care persistă câteva zile până la câteva săptămâni. La nivelul țesutului cerebral ischemic autoreglarea circulației este deficitară, astfel încât pentru menținerea fluxului sangvin cerebral sunt necesare presiuni arteriale mai ridicate. Deși la pacienții cu evenimente cerebrovasculare acute nu au fost definite valori țintă specifice pentru presiunea sangvină, este indicat ca reducerea agresivă a presiunii sangvine să fie evitată. Datorită disponibilității crescute a metodelor pentru măsurarea fluxului sangvin cerebral (bazate pe TC), sunt în curs de derulare studii clinice care evaluează efectele diferitelor clase de medicamente antihipertensive asupra presiunii sangvine și a fluxului sangvin cerebral în cazul administrării după producerea unui accident vascular. În prezent, dacă nu există alte indicații pentru tratament imediat, la pacienții cu infarct cerebral care nu sunt candidați pentru terapie trombolitică, una dintre recomandări este inițierea tratamentului antihipertensiv numai la pacienții cu presiune sangvină sistolică > 220 mmHg sau presiune diastolică > 130 mmHg. Dacă se administrează tratament trombolitic, valorile țintă recomandate sunt < 185 mmHg pentru presiunea sistolică și < 110 mmHg pentru cea diastolică. La pacienții cu accidente vasculare hemoragice, recomandările pentru inițierea tratamentului antihipertensiv sunt presiune sistolică > 180 mmHg sau presiune diastolică > 130 mmHg. Tratamentul hipertensiunii arteriale prezente după hemoragie subarahnoidiană este controversat. Dacă presiunea arterială medie este > 130 mmHg este indicată reducerea cu prudență a acesteia.

În afară de feocromocitom, criza adrenergică secundară excesului de catecolamine poate apărea după administrarea unei supradoze de cocaină sau amfetamine, după oprirea tratamentului cu clonidină, în caz de leziuni acute ale măduvei spinării sau în urma interacțiunii inhibitorilor de monoamin-oxidază cu compuși care conțin tiramină. Acești pacienți pot fi tratați cu fentolamină sau nitroprusiat.

Despre tratamentul hipertensiunii arteriale la pacienții cu disecție aortică acută se discută în Cap. 38.

BIBLIOGRAFIE

ADROGUE J. H., MADIAS N. E.: Sodium and potassium in the pathogenesis of hypertension. *N Engl J Med* 356:1966, 2007.

ALLHAT COLLABORATIVE RESEARCH GROUP: Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs. diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 288:2981, 2002.

APPEL L. J. et al.: Dietary approaches to prevent and treat hypertension: A scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension* 47:296, 2006.

BATH P. M. W., SPRIGGS N.: Control of blood pressure after stroke. *Hypertension* 48:203, 2006.

BLOOD PRESSURE LOWERING TREATMENT TRIALISTS' COLLABORATION: Effects of ACE inhibitors, calcium

antagonists, and other blood pressure-lowering drugs: Results of prospectively designed overviews of randomised trials. Lancet 355:1955, 2000

BLOOD PRESSURE LOWERING TREATMENT TRIALISTS' COLLABORATION: Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus. *Arch Int Med* 165:1410, 2005.

CASAS J. P. et al.: Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: Systematic review and meta-analysis. *Lancet* 366:2026, 2005.

CHOBANIAN A.V. et al.: The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 Report. *JAMA* 289:2560, 2003.

ENDOCRINE SOCIETY'S CLINICAL PRACTICE GUIDELINES: Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 93:3266, 2008.

HAAJAR I. M., KOTCHEN T. A.: Trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the United States, 1988–2000. *JAMA* 290:199, 2003.

LAW M. R. et al.: Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: Analysis of 354 randomised trials. *BMJ* 326:1427, 2003.

LAWES C. M. M. et al.: Global burden of blood pressure-related disease, 2001. *Lancet* 371:1513, 2008.

LIU W. et al.: Genome scan meta-analysis for hypertension. *Am J Hypertens* 17:1100, 2004.

MANCIA G.: Role of outcome trials in providing information on antihypertensive treatment: Importance and limitations. *Am J Hypertens* 19:1, 2006.

MOSER M., Setano J.F.: Resistant or difficult-to-control hypertension. *N Engl J Med* 355:385, 2006.

ONG K. L. et al.: Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension among United States adults 1999-2004. *Hypertension* 49:69, 2007.

PICKERING T. G. et al.: Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals. Part 1: Blood pressure measurement in humans. A statement for professionals from the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research. Hypertension 45:142, 2005.

PICKERING T. G. et al: Ambulatory blood-pressure monitoring. *N Engl J Med* 3554:2368, 2006.

STAESSEN J. A. et al.: Cardiovascular prevention and blood pressure reduction: A quantitative overview updated until 1 March 2003. *J Hypertens* 21:1055, 2003.

TEXTOR S. C.: Current approaches to renovascular hypertension. *Med Clin N Am* 93:717, 2009.

WU J. et al.: A summary of the effects of antihypertensive medications on measured blood pressure, *Am J Hypertens* 18:935, 2005.



CAPITOLUL 38

AFECȚIUNILE AORTEI

Mark A. Creager ■ Joseph Loscalzo

Aorta este vasul prin care sângele ejectat de ventriculul stâng ajunge în patul arterial sistemic. La adulți are diametrul de aproximativ 3 cm la origine și în porțiunea ascendentă, 2,5 cm în porțiunea descendentă toracică și 1,8-2 cm la nivel abdominal. Peretele aortic este alcătuit din tunica intimă (subțire, compusă din endoteliu, țesut conjunctiv endotelial și lamina elastică internă), tunica medie (groasă, alcătuită din celule musculare netede și matrice extracelulară) și adventice (compusă predominant din țesut conjunctiv care adăpostește vasa vasorum și nervii vasculari). În afara funcției de transport, proprietățile vâsco-elastice ale aortei au și rol de amortizare. În timpul sistolei aorta se destinde și astfel permite stocarea unei părți din energia contracției cardiace, iar reculul ulterior din timpul diastolei permite curgerea continuă a sângelui către periferie. Din cauza expunerii continue la stres pulsatil și abraziv intens, aorta este vulnerabilă față de leziuni și boli secundare traumatismelor mecanice (**Tabelul 38-1**). De asemenea, riscul de rupere în cazul aortei este mai mare decât al oricărui alt vas sangvin, în special după apariția dilatației anevrismale, deoarece în această situație, conform legii lui Laplace, tensiunea parietală este crescută (aceasta fiind proporțională cu produsul dintre presiune și raza vasculară).

ANEVRISMELE AORTICE

Anevrismul reprezintă dilatația patologică a unui segment dintr-un vas sangvin. Un *anevrism adevărat* implică toate cele trei straturi ale peretelui vascular și se diferențiază de un pseudoanevrism, în care se produce întreruperea continuității tunicilor intimă și medie, iar dilatația este delimitată numai de adventice sau uneori de un cheag perivascular. Anevrismele pot fi clasificate și în funcție de aspectul macroscopic. Un *anevrism fusiform* afectează întreaga circumferință a unui segment vascular, producând dilatație difuză a arterei. În schimb, un *anevrism sacciform* implică numai o porțiune din circumferința vasculară, consecința fiind proeminența asimetrică spre exterior a peretelui vascular. Anevrismele aortice pot fi clasificate și în funcție de localizare (abdominale versus toracice). Anevrismele aortei descendente toracice se continuă de obicei cu anevrismele infradiafragmatice și sunt numite *anevrisme aortice toraco-abdominale.*

ETIOLOGIE

Anevrismele aortice sunt cauzate de boli care determină degradarea sau producția anormală a componentelor structurale ale peretelui aortic, elastina și colagenul. Categoriile

TABELUL 38-1

AFECȚIUNI ALE AORTEI: ETIOLOGIE ȘI FACTORI ASOCIAȚI

- Anevrisme aortice
  - Degenerativ/ateroscleroză
    - Îmbătrânire
    - Fumat
    - Gen masculin
    - Antecedente heredocolaterale
  - Necroză chistică a mediei
    - Sindrom Marfan
    - Sindrom Ehlers-Danlos tip IV
    - Etiologie familială
    - Bicuspidie a valvei aortice
  - Disecție cronică a aortei
  - Cauze infecțioase (vezi mai jos)
  - Traumatisme
- Sindroame aortice acute (disecție aortică, hematom intramural acut, ulcerație aterosclerotică penetrantă)
  - Ateroscleroză
  - Necroză chistică a mediei (vezi mai sus)
    - Hipertensiune arterială
    - Vasculită (vezi mai jos)
  - Sarcină
  - Traumatisme
- Ocluzie aortică
  - Ateroscleroză
  - Trombembolie
- Aortită
  - Vasculite
    - Arterită Takayasu
    - Arterită cu celule gigantice
  - Traumatică
    - Spondilartropatii asociate cu HLA-B27
    - Sindrom Behçet
    - Sindrom Cogan
  - Fibroză retroperitoneală idiopatică
  - Infecții
    - Sifilis
    - Tuberculoză
    - Salmonella
    - Stafilococi
    - Streptococi
  - Micoze (infestații fungice)

etiologice principale ale anevrismelor aortice sunt bolile degenerative, afecțiunile ereditare sau tulburările de dezvoltare, infecțiile, vasculitele și traumatismele (Tabelul 38-1). La procesele degenerative care caracterizează majoritatea anevrismelor aortei abdominale și ale aortei toracice descendente contribuie procesele inflamatorii, proteoliza și stresul biomecanic parietal. Acestea sunt mediate de limfocite B și T, macrofage, citokine inflamatorii și metaloproteinaze matriceale care degradează elastina și colagenul și modifică forța de rezistență a peretelui aortic, precum și capacitatea aortei de a suporta distensiile periodice asociate cu unda de puls. Evaluarea histopatologică obiectivează distrugerea elastinei și a colagenului, diminuarea țesutului muscular neted vascular, dezvoltarea unor vase sangvine noi și prezența procesului inflamator. Factori asociați cu anevrismele aortice degenerative sunt: vârsta avansată, fumatul, hipercolesterolemia, genul masculin și antecedentele familiale de anevrisme aortice.

Boala asociată cel mai frecvent cu anevrismele aortice degenerative este *ateroscleroza*. Mulți pacienți cu anevrisme aortice au factori de risc coexistenți pentru ateroscleroză (Cap. 30) și prezintă modificări aterosclerotice și la nivelul altor vase sangvine.

Necroza chistică a mediei este termenul histopatologic folosit pentru a descrie degradarea fibrelor de colagen și elastice din tunica medie a aortei, precum și scăderea numărului de celule musculare netede de la acest nivel, care sunt înlocuite prin incluziuni multiple de material mucoid. Necroza chistică a mediei afectează în mod caracteristic aorta proximală, determină scăderea circumferențială a rezistenței acesteia, însoțită de dilatație locală, și conduce la apariția anevrismelor fusiforme care afectează aorta ascendentă și sinusurile Valsalva. Această afecțiune este întâlnită îndeosebi la pacienții cu sindrom Marfan, sindrom Ehlers-Danlos tip IV, hipertensiune arterială, bicuspidie valvulară aortică congenitală și sindroame familiale de apariție a anevrismelor aortei toracice. Uneori boala apare izolat, la pacienți fără alte afecțiuni asociate.

Agregarea familială a anevrismelor aortice este întâlnită în 20% dintre cazuri, fapt care sugerează originea ereditară a bolii. În unele cazuri de sindrom Marfan sau sindrom Ehlers-Danlos tip IV au fost incriminate mutații ale genelor care codifică fibrilina-1 și, respectiv, procolagenul de tip III. Analizele de linkage au identificat în mai multe familii loci de interes, cum ar fi 5q13-14, 11q23.3-q24 și 3p24-25, fără însă ca alele specifice să fi fost descrise.

Cauzele infecțioase de anevrisme aortice includ sifilis, tuberculoză și alte infecții bacteriene. Sifilisul este o cauză relativ rară de anevrism aortic. Periaortita și mezoaortita sifilitică produc leziuni ale fibrelor elastice, consecința fiind îngroșarea și scăderea rezistenței peretelui aortic. Aproximativ 90% dintre anevrismele sifilitice sunt localizate la nivelul aortei ascendente sau a crosei aortice. Anevrismele tuberculoase afectează în mod tipic aorta toracică și sunt consecința propagării directe a infecției de la limfoganglionii hilari sau a abceselor de continuitate, iar uneori apar secundar însămânțării bacteriene. Diminuarea elasticității peretelui aortic este consecința distrugerii granulomatoase a tunicii medii. *Anevrismul micotic* este o boală rară, care apare din cauza infecțiilor stafilococice, streptococice, cu *Salmonella*, cu alte bacterii sau cu fungi la nivelul aortei, de obicei suprapuse unei plăci aterosclerotice. Aceste anevrisme sunt de obicei sacciforme. Hemoculturile sunt în general pozitive și permit depistarea agentului infecțios.

Vasculitele asociate cu anevrisme aortice includ arterita Takayasu și arterita cu celule gigantice, care pot cauza anevrisme ale crosei aortice și ale aortei toracice descendente. Spondilartropatiile, cum ar fi spondilita anchilozantă, artrita reumatoidă, artrita psoriazică, policondrita recurentă și sindromul Reiter, se asociază cu dilatația aortei ascendente. Sindromul Behçet cauzează anevrisme ale aortei toracice și abdominale. *Anevrisme traumatice* pot apărea după traumatisme toracice penetrante sau nepenetrante și de obicei

afectează porțiunea descendentă toracică a aortei, imediat distal de zona inserției ligamentului arterial. Disecțiile aortice cronice se asociază cu slăbirea peretelui aortic și pot conduce la dilatație anevrismală.

ANEVRISMELE AORTEI TORACICE

Manifestările clinice și evoluția naturală a anevrismelor aortei toracice depind de localizarea acestora. Cea mai frecventă cauză a anevrismelor aortei ascendente este necroza chistică a mediei, iar afecțiunea asociată cel mai frecvent cu anevrismele crosei aortice și ale aortei descendente toracice este ateroscleroza. Rata medie de creștere a anevrismelor toracice este 0,1-0,2 cm/an. Rata de expansiune a anevrismelor aortei toracice asociate cu sindromul Marfan sau cu disecția aortică este ceva mai mare. Riscul de rupere este proporțional cu dimensiunile anevrismului și cu prezența simptomatologiei, fiind în cazul aortei toracice 2-3% pe an pentru cele cu diametrul < 4 cm și 7% pe an pentru cele cu diametrul > 6 cm. Majoritatea anevrismelor aortei toracice sunt asimptomatice; totuși, compresia sau eroziunea țesuturilor adiacente de către anevrisme poate determina manifestări precum durere toracică, dispnee, tuse, disfonie sau disfagie. Dilatația anevrismală a aortei ascendente poate conduce la insuficiență cardiacă congestivă secundară insuficienței aortice, iar compresia marcată a venei cave superioare determină congestia extremității cefalice, a regiunii cervicale și a membrelor superioare.

Uneori diagnosticul de anevrism al aortei toracice este sugerat pentru prima dată de aspectul decelat pe o radiografie toracică (**Fig. 38-1**). Modificările includ lărgirea umbrei mediastinale și deplasarea sau comprimarea traheii sau a bronhiei principale stângi. Pentru a evalua segmentul proximal al aortei ascendente și aorta descendentă



FIGURA 38-1
Radiografie toracică la un pacient cu anevrism al aortei toracice.



FIGURA 38-2
Aortogramă care evidențiază prezența unui anevrism fusiform voluminos al aortei descendente toracice.

toracică se poate folosi ecocardiografia bidimensională, în special cea transesofagiană. Tomografia computerizată (CT) cu substanță de contrast, imagistica prin rezonanță magnetică (RMN) și aortografia invazivă convențională sunt modalități de evaluare cu sensibilitate și specificitate crescute în ceea ce privește anevrismele aortei toracice și implicarea ramificațiilor vasculare din vecinătate (**Fig. 38-2**). În cazul pacienților asimptomatici cu anevrisme prea mici pentru a justifica tratamentul chirurgical, se recomandă evaluarea periodică neinvazivă la intervale de 6-12 luni folosind CT sau RMN cu substanță de contrast, cu scopul de a monitoriza expansiunea leziunilor.

℞ Tratament: ANEVRISMELE AORTEI TORACICE

Pacienții cu anevrisme ale aortei toracice, în special cei cu sindrom Marfan la care se decelează dilatația rădăcinii aortice, ar trebui să primească tratament pe termen lung cu medicamente beta-blocante. Pentru controlul hipertensiunii arteriale se recomandă tratament medicamentos suplimentar, în funcție de situație. Tratamentul chirurgical cu montarea unei proteze vasculare este indicat la pacienții cu anevrisme simptomatice ale aortei toracice, precum și la cei în cazul cărora diametrul aortei este > 5,5-6 cm sau a crescut cu < 1 cm anual. În cazul pacienților cu sindrom Marfan sau cu bicuspidie aortică, recomandarea chirurgicală devine valabilă pentru anevrismele aortei toracice cu diametrul > 5 cm.

ANEVRISMELE AORTEI ABDOMINALE

Anevrismele aortei abdominale apar mai frecvent la bărbați decât la femei, iar incidența lor crește cu vârsta. Cele cu diametrul ≥ 4 cm sunt întâlnite la 1-2% dintre bărbații >

50 ani. Cel puțin 90% din totalul anevrismelor > 4 cm ale aortei abdominale au ca substrat etiologic boala aterosclerotică, iar majoritatea acestora sunt localizate distal de originea arterelor renale. Prognosticul depinde atât de dimensiunile anevrismului, cât și de severitatea afecțiunilor coronariene și cerebrovasculare asociate. Riscul de rupere crește odată cu dimensiunile anevrismului; la 5 ani este 1-2% pentru anevrismele < 5 cm și 20-40% pentru cele > 5 cm. Formarea de trombi murali în interiorul anevrismelor crește riscul de embolie periferică.

De obicei anevrismele aortei abdominale sunt asimptomatice. Sunt depistate de cele mai multe ori în cursul examinării clinice de rutină, sub forma unor formațiuni tumorale palpabile, pulsatile, expansive, nedureroase, sau întâmplător după efectuarea unei radiografii sau a unei ecografii abdominale pentru altă indicație. Totuși, pe măsură ce cresc în dimensiuni, anevrismele pot deveni dureroase. Unii pacienți resimt pulsații puternice la nivel abdominal; alții prezintă durere toracică, lombară sau scrotală. Durerea cauzată de un anevrism anunță iminența ruperii acestuia și reprezintă urgență medicală. Adeseori anevrismul se rupe fără semne premonitorii, această complicație fiind întotdeauna potențial fatală. Rareori există mici pierderi sangvine de la nivelul anevrismului, însoțite de durere și sensibilitate locală. În caz de rupere anevrismală, pacienții prezintă durere acută și hipotensiune arterială, situația impunând tratament chirurgical de urgență.



FIGURA 38-3
Angiografie prin tomografie computerizată (CTA) care ilustrează un anevrism fusiform al aortei abdominale, tratat prin montarea unui stent endovascular bifurcat.

Pe radiografia abdominală se observă uneori conturul calcificat al anevrismului; totuși, aproximativ 25% dintre anevrisme nu sunt calcificate și astfel nu se pot vizualiza pe radiografiile simple. Cu ajutorul ecografiei abdominale se pot determina dimensiunile transversale și longitudinale ale anevrismelor aortei abdominale, iar totodată se poate detecta prezența trombilor murali. Ecografia abdominală este utilă pentru monitorizarea periodică a dimensiunilor anevrismului și această metodă poate fi folosită în scopul evaluării pacienților la risc pentru dezvoltarea unui anevrism aortic, cum sunt cei cu frați sau surori deja afectate de această boală, sau pacienții cu ateroscleroză periferică sau anevrisme ale unor artere periferice. Un studiu amplu a arătat că ecografia de screening folosită la bărbați cu vârsta cuprinsă între 65 și 74 ani a condus la reducerea cu 42% a riscului de deces cauzat de anevrisme. CT cu substanță de contrast și RMN-ul sunt modalități de evaluare neinvazive cu acuratețe ridicată, care permit determinarea localizării și a dimensiunilor anevrismelor aortei abdominale și planificarea intervențiilor reparatorii endovasculare sau chirurgicale deschise (**Fig. 38-3**). Aortografia cu substanță de contrast poate fi folosită pentru evaluarea pacienților cu anevrisme, însă această procedură se asociază cu un anumit risc de complicații, precum hemoragie, reacții alergice sau ateroembolie. Aortografia poate subestima diametrul anevrismului, din cauza faptului că prezența trombilor murali determină scăderea dimensiunilor lumenului vascular.

℞ Tratament: ANEVRISMELE AORTEI ABDOMINALE

Repararea chirurgicală a anevrismului și inserția unei grefe prostetice sunt indicate pentru anevrismele aortice abdominale care cresc rapid în dimensiuni (indiferent de mărimea acestora) sau sunt simptomatice. În cazul anevrismelor asimptomatice, tratamentul chirurgical este indicat când diametrul lor depășește 55 cm. Studii clinice randomizate care au inclus pacienți cu anevrisme < 5,5 cm ale aortei abdominale au arătat că nu există diferențe în ceea ce privește mortalitatea pe termen lung (la 5 și 8 ani) între pacienții monitorizați ecografic și cei tratați chirurgical. Ca urmare, în cazul anevrismelor de mici dimensiuni (< 5 cm) o alternativă la intervenția chirurgicală imediată este monitorizarea periodică. Montarea percutanată a unor stenturi endovasculare (Fig. 38-3) pentru a trata anevrisme infrarenale ale aortei abdominale se poate folosi la pacienți selectați, metoda fiind asociată cu morbiditate mai mică pe termen scurt, însă mortalitate similară pe termen lung, în comparație cu reconstrucția chirurgicală deschisă.

În cazul pacienților candidați pentru tratament chirurgical este esențială evaluarea preoperatorie atentă pentru a depista eventuale afecțiuni cardiace sau de altă natură (pentru care trebuie administrat tratament corespunzător). Riscul chirurgical este crescut de coexistența bolii coronariene, a insuficienței cardiace congestive, afecțiunilor pulmonare, diabetului zaharat sau a vârstei avansate. Morbiditatea

50 ani. Cel puțin 90% din totalul anevrismelor > 4 cm ale aortei abdominale au ca substrat etiologic boala aterosclerotică, iar majoritatea acestora sunt localizate distal de originea arterelor renale. Prognosticul depinde atât de dimensiunile anevrismului, cât și de severitatea afecțiunilor coronariene și cerebrovasculare asociate. Riscul de rupere crește odată cu dimensiunile anevrismului; la 5 ani este 1-2% pentru anevrismele < 5 cm și 20-40% pentru cele > 5 cm. Formarea de trombi murali în interiorul anevrismelor crește riscul de embolie periferică.

De obicei anevrismele aortei abdominale sunt asimptomatice. Sunt depistate de cele mai multe ori în cursul examinării clinice de rutină, sub forma unor formațiuni tumorale palpabile, pulsatile, expansive, nedureroase, sau întâmplător după efectuarea unei radiografii sau a unei ecografii abdominale pentru altă indicație. Totuși, pe măsură ce cresc în dimensiuni, anevrismele pot deveni dureroase. Unii pacienți resimt pulsații puternice la nivel abdominal; alții prezintă durere toracică, lombară sau scrotală. Durerea cauzată de un anevrism anunță iminența ruperii acestuia și reprezintă urgență medicală. Adeseori anevrismul se rupe fără semne premonitorii, această complicație fiind întotdeauna potențial fatală. Rareori există mici pierderi sangvine de la nivelul anevrismului, însoțite de durere și sensibilitate locală. În caz de rupere anevrismală, pacienții prezintă durere acută și hipotensiune arterială, situația impunând tratament chirurgical de urgență.

Pe radiografia abdominală se observă uneori conturul calcificat al anevrismului; totuși, aproximativ 25% dintre anevrisme nu sunt calcificate și astfel nu se pot vizualiza pe radiografiile simple. Cu ajutorul ecografiei abdominale se pot determina dimensiunile transversale și longitudinale ale anevrismelor aortei abdominale, iar totodată se poate detecta prezența trombilor murali. Ecografia abdominală este utilă pentru monitorizarea periodică a dimensiunilor anevrismului și această metodă poate fi folosită în scopul evaluării pacienților la risc pentru dezvoltarea unui anevrism aortic, cum sunt cei cu frați sau surori deja afectate de această boală, sau pacienții cu ateroscleroză periferică sau anevrisme ale unor artere periferice. Un studiu amplu a arătat că ecografia de screening folosită la bărbați cu vârsta cuprinsă între 65 și 74 ani a condus la reducerea cu 42% a riscului de deces cauzat de anevrisme. CT cu substanță de contrast și RMN-ul sunt modalități de evaluare neinvazive cu acuratețe ridicată, care permit determinarea localizării și a dimensiunilor anevrismelor aortei abdominale și planificarea intervențiilor reparatorii endovasculare sau chirurgicale deschise (**Fig. 38-3**). Aortografia cu substanță de contrast poate fi folosită pentru evaluarea pacienților cu anevrisme, însă această procedură se asociază cu un anumit risc de complicații, precum hemoragie, reacții alergice sau ateroembolie. Aortografia poate subestima diametrul anevrismului, din cauza faptului că prezența trombilor murali determină scăderea dimensiunilor lumenului vascular.



FIGURA 38-3
Angiografie prin tomografie computerizată (CTA) care ilustrează un anevrism fusiform al aortei abdominale, tratat prin montarea unui stent endovascular bifurcat.

℞ Tratament: ANEVRISMELE AORTEI ABDOMINALE

Repararea chirurgicală a anevrismului și inserția unei grefe prostetice sunt indicate pentru anevrismele aortice abdominale care cresc rapid în dimensiuni (indiferent de mărimea acestora) sau sunt simptomatice. În cazul anevrismelor asimptomatice, tratamentul chirurgical este indicat când diametrul lor depășește 55 cm. Studii clinice randomizate care au inclus pacienți cu anevrisme < 5,5 cm ale aortei abdominale au arătat că nu există diferențe în ceea ce privește mortalitatea pe termen lung (la 5 și 8 ani) între pacienții monitorizați ecografic și cei tratați chirurgical. Ca urmare, în cazul anevrismelor de mici dimensiuni (< 5 cm) o alternativă la intervenția chirurgicală imediată este monitorizarea periodică. Montarea percutanată a unor stenturi endovasculare (Fig. 38-3) pentru a trata anevrisme infrarenale ale aortei abdominale se poate folosi la pacienți selectați, metoda fiind asociată cu morbiditate mai mică pe termen scurt, însă mortalitate similară pe termen lung, în comparație cu reconstrucția chirurgicală deschisă.

În cazul pacienților candidați pentru tratament chirurgical este esențială evaluarea preoperatorie atentă pentru a depista eventuale afecțiuni cardiace sau de altă natură (pentru care trebuie administrat tratament corespunzător). Riscul chirurgical este crescut de coexistența bolii coronariene, a insuficienței cardiace congestive, afecțiunilor pulmonare, diabetului zaharat sau a vârstei avansate. Morbiditatea

și mortalitatea cardiovasculare perioperatorii pot fi reduse prin administrare de blocante β-adrenergice. Cu evaluare cardiacă și îngrijiri postoperatorii adecvate, mortalitatea operatorie este în jur de 1-2%. Dacă tratamentul se face după ruperea acută a anevrismului, mortalitatea operatorie ajunge la 45-50%. O abordare nouă este repararea endovasculară prin montare de stent, însă în prezent această metodă se asociază cu mortalitate de aproximativ 40%.

SINDROAMELE AORTICE ACUTE

Principalele patru sindroame aortice acute sunt ruperea aortică (discutată mai sus), disecția de aortă, hematomul intramural și ulcerația aterosclerotică penetrantă. Disecția aortică este cauzată de o ruptură circumferențială (sau uneori transversală) a intimei. Se produce adeseori de-a lungul peretelui lateral al aortei ascendente, unde stresul mecanic este maxim. O altă zonă vulnerabilă este segmentul aortei descendente toracice, situat imediat inferior de ligamentul arterial. Evenimentul inițial este reprezentat de o leziune intimală care progresează ulterior spre disecție în tunica medie, sau de o hemoragie a tunicii medii ce disecă intima întrerupând continuitatea acesteia. În etapa următoare fluxul aortic pulsatil accentuează disecția de-a lungul plăcilor lamelare elastice ale aortei, cu crearea unui lumen fals. De obicei disecția se propagă distal de-a lungul aortei descendente și a ramificațiilor principale ale acesteia, dar totodată se poate propaga proximal. Progresia distală este uneori limitată de prezența plăcilor aterosclerotice. În anumite situații se produce o a doua leziune a tunicii intime, situată în aval, consecința fiind revenirea sângelui din lumenul fals în lumenul adevărat.

Există cel puțin două variante patologice și radiologice importante de disecție aortică: hematomul intramural fără pliu intimal și ulcerația aterosclerotică penetrantă. Se consideră că hematomul intramural acut este consecința ruperii vasa vasorum, cu hemoragie în peretele aortei. Majoritatea acestor leziuni se produc la nivelul aortei descendente toracice. Hematoamele intramurale acute pot evolua către disecție și rupere vasculară. Ulcerațiile aterosclerotice penetrante sunt cauzate de eroziunea plăcii în tunica medie aortică, de obicei sunt localizate și nu se asociază cu propagare extensivă a leziunii. Apar în principal în porțiunile medie și distală ale aortei descendente toracice și se asociază cu boală aterosclerotică extensivă. Ulcerația poate progresa dincolo de lamina elastică internă, determinând apariția unui hematom al tunicii medii, iar uneori se ajunge la formarea unui anevrism fals sau chiar la ruperea peretelui vascular.

Pentru disecțiile aortei toracice au fost create mai multe scheme de clasificare. DeBakey și colaboratorii au clasificat inițial disecțiile aortice ca fiind de tip I (leziune intimală produsă la nivelul aortei ascendente, cu progresia disecției și la nivelul aortei descendente), tip II (disecție limitată la aorta ascendentă) și tip III (în care leziunea intimală este localizată la nivelul aortei descendente, iar disecția se propagă distal – **Fig. 38-4**). O altă clasificare (Stanford) include tipul A (disecție care implică aorta ascendentă = disecție proximală) și tipul B (disecție limitată la aorta descendentă = disecție distală). Din punct de vedere terapeutic, clasificarea disecțiilor aortice și a hematoamelor intramurale în tipurile A și B este mai practică și are utilitate mai mare, deoarece pentru tipurile I și II DeBakey se folosește aceeași strategie terapeutică.

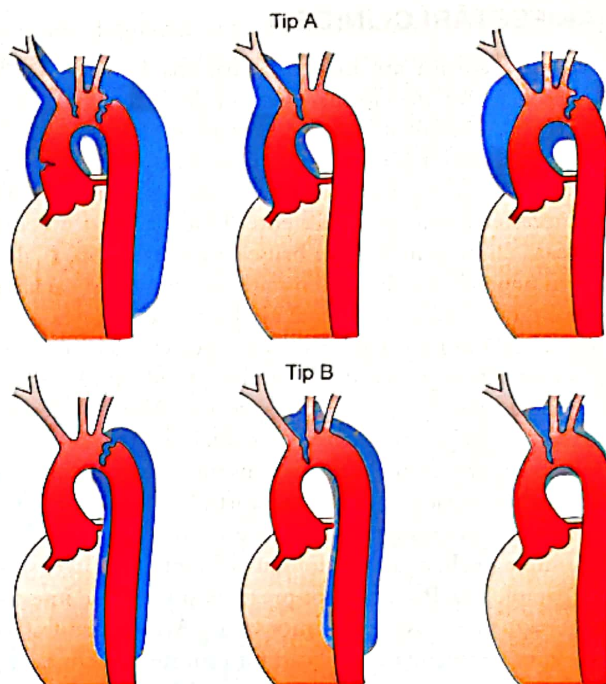


FIGURA 38-4
Clasificarea disecțiilor aortice. Clasificarea Stanford: Disecțiile tip A (*imaginile de sus*) afectează aorta ascendentă, indiferent de locul leziunii intimale și extensia distală; disecțiile tip B (*imaginile de jos*) implică crosa aortei și/sau aorta descendentă, fără afectarea aortei ascendente. Clasificarea DeBakey: disecția tip I cuprinde aorta ascendentă și aorta descendentă (*stânga-sus*); cea de tip II este limitată la aorta ascendentă sau crosa aortei, fără a afecta aorta descendentă (*centru-sus* și *dreapta-sus*); iar disecția de tip III cuprinde numai aorta descendentă (*stânga-jos*). *[După D. C. Miller, în R. M. Doroghazi, E. E. Slater (eds): Aortic Dissection. New York, McGraw-Hill, 1983.]*

Factorii care predispun la apariția disecției aortice includ hipertensiunea arterială sistemică (o afecțiune coexistentă în 70% dintre cazuri) și necroza chistică a mediei. Disecția aortică este cauza principală de morbiditate și mortalitate la pacienții cu sindrom Marfan și afectează în mod similar pacienții cu sindrom Ehlers-Danlos. Incidența este, de asemenea, crescută la pacienții cu aortită inflamatorie (de exemplu, arterită Takayasu, arterită cu celule gigantice), anomalii congenitale ale valvei aortice (de exemplu, bicuspidie), coarctație de aortă sau antecedente personale de traumatisme aortice. În plus, riscul de disecție este crescut la femei în trimestrul trei de sarcină.

Disecția aortică are incidență maximă între 50 și 70 ani. Bărbații sunt afectați mai frecvent decât femeile, în raport de 2:1. Modalitățile de prezentare ale disecției aortice și ale variantelor acesteia sunt consecințe ale leziunii intimale, ale hematomului disecant, ocluziei arterelor afectate și compresiei țesuturilor adiacente. Disecția aortică acută debutează clinic prin apariția bruscă a durerii (Cap. 4), descrisă în general ca având intensitate foarte mare și caracter lancinant, totodată asociindu-se cu diaforeză. Durerea poate fi localizată în partea anterioară sau posterioară a toracelui, frecvent în regiunea interscapulară, fiind tipică migrarea acesteia odată cu propagarea disecției. Alte manifestări sunt sincopa, dispneea și starea de slăbiciune. Semnele fizice includ hipertensiune sau hipotensiune arterială, absența pulsurilor periferice, insuficiență aortică, edem pulmonar și manifestări neurologice secundare obstrucției carotidiene (hemiplegie, hemianestezie) sau ischemiei măduvei spinării (paraplegie). Pacienții pot prezenta și ischemie intestinală, hematurie sau ischemie miocardică. Aceste manifestări clinice sunt consecința complicațiilor cauzate de ocluzia arterelor principale provocată de disecție. Mai mult, simptomatologia poate fi determinată de compresia structurilor adiacente (de exemplu, ganglionii cervicali superiori, vena cavă superioară, bronhiile, esofagul) prin dilatarea anevrismală a segmentelor vasculare afectate de disecție, iar manifestările includ sindromul Horner, sindromul de venă cavă superioară, disfonie, disfagie și disfuncție respiratorie. Leziunile de tip A, cu disecție retrogradă, pot fi complicate prin apariția hemopericardului și a tamponadei cardiace. O complicație importantă și frecventă (> 50%) a disecției proximale este insuficiența aortică acută. Aceasta este consecința unei leziuni circumferențiale ce determină creșterea diametrului rădăcinii aortei sau a întreruperii continuității inelului aortic de către un hematom disecant care rupe sau deplasează una din cuspele valvulare aortice, inferior de planul de apoziție. Semnele de insuficiență aortică sunt pulsurile ample, creșterea presiunii pulsului, prezența unui suflu diastolic (iradiat de obicei de-a lungul marginii stângi a sternului) și manifestările de insuficiență cardiacă congestivă. Simptomatologia depinde de severitatea insuficienței valvulare.

În cazul disecțiilor care afectează aorta toracică, radiografia toracică evidențiază frecvent lărgirea mediastinului superior. Totodată, poate fi prezent un revărsat pleural (de obicei pe partea stângă). În mod tipic, revărsatul este sero-sangvinolent și nu sugerează ruperea peretelui aortic decât dacă este însoțit de hipotensiune și scăderea hematocritului. Evidențierea lărgirii mediastinale pe radiografiile toracice mai poate apărea în disecțiile aortei descendente toracice. În plus, aorta descendentă poate părea mai mare decât porțiunea ascendentă. Absența modificărilor de ischemie miocardică pe electrocardiogramă permite diferențierea disecției aortice de infarctul miocardic. Rareori, disecția cuprinde orificiul coronarian drept (sau mai rar, pe cel stâng) și produce infarct miocardic acut.

Diagnosticul de disecție aortică poate fi stabilit prin tehnici neinvazive precum ecocardiografia, CT sau RMN. Datorită acurateței ridicate a acestor tehnici neinvazive, aortografia este rar folosită. Ecocardiografia transtoracică se poate face în mod simplu și rapid, având sensibilitate 60-85% pentru detectarea disecției aortice. În ceea ce privește diagnosticarea disecțiilor de aortă ascendentă proximală, sensibilitatea depășește 80%; metoda are utilitate mai mică pentru detectarea disecțiilor de crosă aortică sau de aortă descendentă toracică. Ecocardiografia transesofagiană necesită îndemânare deosebită și o bună cooperare a pacientului, însă metoda are acuratețe foarte mare în ceea ce privește identificarea disecțiilor aortei ascendente și ale aortei descendente toracice (însă nu și a disecțiilor de crosă aortică), sensibilitatea atingând 98% și specificitatea aproximativ 90%. Totodată, ecocardiogafia oferă informații importante referitoare la prezența și severitatea insuficienței aortice și a efuziunii pericardice. CT-ul și RMN-ul sunt metode cu acuratețe înaltă pentru evidențierea pliului intimal, extensiei disecției și a afectării arterelor mari; fiecare are sensibilitate și specificitate > 90%. Ambele modalități de investigare sunt utile pentru recunoașterea hemoragiei intramurale și a ulcerațiilor penetrante. RMN-ul permite și detectarea fluxului sangvin, fapt util pentru diferențierea disecțiilor anterograde de disecțiile retrograde. Utilitatea relativă a ecocardiografiei transesofagiene, a CT-ul și a RMN-ul depinde de disponibilitate și de expertiza fiecărei instituții, precum și de stabilitatea hemodinamică a pacientului, CT-ul și RMN-ul fiind în mod evident mai puțin indicate în cazul pacienților instabili.

℞ Tratament: DISECȚIA DE AORTĂ

Imediat ce diagnosticul este luat în considerare ar trebui început tratamentul medicamentos. Pacientul ar trebui internat într-o unitate de terapie intensivă, pentru monitorizare hemodinamică. Dacă nu prezintă hipotensiune arterială, obiectivele terapiei sunt reducerea contractilității cardiace și a presiunii arteriale sistemice, deci a stresului mecanic vascular. În disecțiile acute, dacă nu există contraindicații, se recomandă administrarea parenterală de blocante β-adrenergice (propranolol, metoprolol sau esmolol – medicament cu durată scurtă de acțiune), cu scopul de a obține o frecvență cardiacă în jur de 60 bpm. Aceste măsuri ar trebui însoțite de perfuzie cu nitroprusiat de sodiu, în vederea scăderii presiunii sangvine sistolice la valori ≤ 120 mmHg. Labetalolul (Cap. 38), un medicament care blochează atât receptorii α-adrenergici, cât și receptorii β-adrenergici, poate fi de asemenea folosit ca agent parenteral în tratamentul acut al disecției de aortă.

Când nitroprusiatul și blocantele β-adrenergice nu se pot folosi, se pot administra intravenos verapamil și diltiazem, medicamente care blochează canalele de calciu. Asocierea la un blocant β-adrenergic a unui inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei administrat parenteral, cum este enalaprilatul, poate de asemenea fi luată în considerare. Administrarea în monoterapie a vasodilatatoarelor directe (de exemplu, diazoxid, hidralazină) este contraindicată,

deoarece aceşti agenţi pot creşte stresul mecanic vascular, contribuind astfel la propagarea disecţiei.

Tratamentul de elecţie pentru disecţiile acute ale aortei ascendente şi pentru hematoamele intramurale (tip A), precum şi pentru disecţiile tip B asociate cu complicaţii (cum ar fi propagarea disecţiei, afectarea unor ramuri arteriale principale, risc crescut de rupere vasculară iminentă sau durere persistentă), este corectarea chirurgicală de urgenţă. Tratamentul chirurgical presupune excizia pliului intimal, obstruarea lumenului fals şi montarea unei grefe interpuse. În caz de afectare a valvei aortice se foloseşte un conduct alcătuit din grefă şi valvă prostetică. Mortalitatea generală în cursul spitalizării, după tratamentul chirurgical al pacienţilor cu disecţie aortică, este 15-25%. Cauzele principale de mortalitate şi morbiditate perioperatorie includ infarctul miocardic, paraplegia, insuficienţa renală, tamponada cardiacă, hemoragia şi sepsisul. Raporturile referitoare la folosirea stenturilor endoluminale la pacienţi selectaţi cu disecţii tip B sunt favorabile. Alte tehnici care presupun cateterizare, precum fenestrarea pliurilor intimale şi montarea de stenturi pe ramificaţiile vasculare înguste, cu scopul de a creşte fluxul sangvin către organele compromise, sunt abordări în curs de investigare ce se folosesc la pacienţi selectaţi. În cazul disecţiilor şi hematoamelor intramurale (tip B) fără complicaţii, la pacienţi stabili, tratamentul de elecţie este cel medicamentos. Mortalitatea în cursul spitalizării la pacienţii cu disecţie tip B trataţi medical este 10-20%. Terapia pe termen lung pentru pacienţii cu disecţie aortică şi al hematoame intramurale (trataţi chirurgical sau nu) constă în controlul hipertensiunii arteriale şi reducerea contractilităţii cardiace prin administrare de beta-blocante şi alţi agenţi antihipertensivi cum ar fi inhibitorii ECA sau blocantele canalelor de calciu. Pacienţii cu disecţie cronică tip B şi hematoame intramurale ar trebui monitorizaţi în ambulatoriu la intervale de 6-12 luni prin CT sau RMN cu substanţă de contrast, pentru a detecta în timp util propagarea sau expansiunea leziunii. Pacienţii cu sindrom Marfan au risc crescut de complicaţii apărute după disecţie. Prognosticul pe termen lung în cazul pacienţilor cu disecţii tratate este în general favorabil dacă se poate implementa un program de monitorizare atentă; supravieţuirea la 10 ani este aproximativ 60%.

OCLUZIA AORTICĂ

BOALA OCLUZIVĂ ATEROSCLEROTICĂ CRONICĂ

Ateroscleroza poate afecta aorta toracică şi abdominală. Boala aortică ocluzivă cauzată de ateroscleroză este limitată de obicei la segmentul distal al aortei abdominale, inferior de arterele renale. Adeseori afecţiunea se extinde şi la arterele iliace (Cap. 39). Claudicaţia afectează regiunile gluteale, coapsele şi gambele, şi se poate asocia cu impotenţă la genul masculin (sindrom Leriche). Severitatea simptomelor depinde de gradul dezvoltării circulaţiei colaterale. Când fluxul sangvin colateral este suficient, este posibilă producerea ocluziei complete a aortei abdominale fără apariţia manifestărilor de ischemie. Semnele fizice includ absenţa bilaterală a pulsului femural şi a celorlalte pulsuri distale, precum şi decelarea unui suflu la nivelul abdomenului (de obicei, inferior de ombilic) şi al arterelor femurale comune. Pacienţii prezintă de obicei tegumente atrofice, reducerea pilozităţii şi scăderea temperaturii la nivelul membrelor inferioare. În cazurile de ischemie avansată se constată congestie a membrelor în poziţie declivă şi apariţia palorii locale atunci când acestea sunt ridicate.

Diagnosticul se stabileşte de obicei prin examinare fizică şi folosirea unor metode neinvazive de investigare, cum ar fi măsurarea presiunii la membrele inferioare, analiză Doppler a vitezei circulatorii sangvine, înregistrări ale volumului pulsului şi ecografie duplex. Modificările anatomice pot fi precizate prin CT, RMN sau aortografie convenţională, metode utilizate de obicei în situaţiile în care se ia în considerare revascularizarea. Tratamentul chirurgical sau endovascular (prin cateterizare) este indicat la pacienţi cu simptome de claudicaţie ce limitează diverse activităţi sau sunt invalidante, precum şi la pacienţi cu ischemie critică a unui membru.

OCLUZIA ACUTĂ

Ocluzia acută a aortei abdominale distale constituie o urgenţă medicală, deoarece periclitează viabilitatea extremităţilor inferioare; este cauzată de obicei de un embol ocluziv, care aproape întotdeauna provine de la nivel cardiac. Rareori, ocluzia acută poate fi consecinţa trombozei in situ, într-un segment aortic cu reducere preexistentă importantă a lumenului.

Tabloul clinic este de ischemie acută a extremităţilor inferioare. Manifestările obişnuite sunt durerea severă în repaus, scăderea temperaturii locale şi paloarea extremităţilor inferioare, în absenţa bilaterală a pulsurilor distale. Diagnosticul ar trebui stabilit rapid prin CT, RMN sau aortografie. Se recomandă tratament de urgenţă prin trombectomie sau revascularizare.

AORTITA

Aortita, un termen care face referire la bolile inflamatorii ale aortei, poate fi cauzată de vasculite ale vaselor mari (cum sunt arterita Takayasu şi arterita cu celule gigantice), spondilartropatii asociate cu HLA-B27, sindrom Behçet, vasculite asociate cu ANCA, sindrom Cogan sau infecţii (de exemplu, sifilis, tuberculoză, *Salmonella*), sau poate fi asociată cu fibroza retroperitoneală. Aortita poate conduce la dilataţie anevrismală şi insuficienţă aortică, ocluzia aortei şi a ramurilor acesteia sau la sindroame aortice acute.

ARTERITA TAKAYASU

Această boală inflamatorie afectează de obicei aorta ascendentă şi crosa aortei, cauzând obstrucţia aortei şi a principalelor sale ramuri. Arterita Takayasu este numită şi boala

fără puls, din cauza obstrucției frecvente a arterelor mari cu originea la nivelul aortei. Poate afecta inclusiv aorta descendentă toracică și abdominală, determinând ocluzia unor ramificații arteriale mari de la acest nivel, cum ar fi arterele renale. Uneori apar anevrisme aortice. Din punct de vedere patologic este vorba de panarterită, caracterizată prin prezență de celule mononucleare și ocazional de celule gigantice, cu hiperplazie marcată a intimei, îngroșarea tunicii medii și a adventicei, iar în formele cronice prin ocluzie fibrotică. Afecțiunea are prevalență maximă la femeile asiatice tinere, însă este întâlnită și la femei din alte regiuni geografice sau de altă etnie, precum și la bărbații tineri. În forma acută pacienții prezintă febră, stare generală alterată, scădere ponderală și alte manifestări sistemice. De obicei se constată creșterea vitezei de sedimentare a hematiilor și a nivelului proteinei C reactive. Formele cronice, caracterizate prin activitate intermitentă a bolii, constau în apariția unor manifestări produse de ocluzia unei artere mari, cum ar fi claudicație de membru superior, ischemie cerebrală sau sincopă. Prognosticul este în general rezervat, din cauza faptului că boala este progresivă și nu există tratament definitiv. Se pare că în faza acută pot fi obținute beneficii la anumiți pacienți prin administrare de glucocorticoizi și agenți imunosupresivi. Uneori, pentru tratamentul unei stenoze critice este necesar bypassul chirurgical sau protezarea endovasculară.

ARTERITA CU CELULE GIGANTICE

Această vasculită apare la persoane vârstnice și afectează femeile mai frecvent decât bărbații. În general sunt implicate arterele primare de calibru mare și mediu. Din punct de vedere patologic boala se caracterizează prin leziuni granulomatoase focale care implică întregul perete arterial; acestea pot fi asociate cu polimialgie reumatică. Complicații severe ale bolii sunt obstrucția arterelor de calibru mediu (de exemplu, artera temporală, artera oftalmică) și a ramurilor principale ale aortei, precum și apariția aortitei și a insuficienței aortice. Când se administrează precoce, tratamentul cu glucocorticoizi poate fi eficace.

AORTITA REUMATICĂ

Artrita reumatoidă, spondilita anchilozantă, artrita psoriazică, sindromul Reiter, policondrita recurentă și bolile inflamatorii intestinale pot fi asociate cu aortită care implică aorta ascendentă. De obicei leziunile inflamatorii cuprind aorta ascendentă și se pot extinde la sinusurile Valsalva, cuspele valvulare mitrale și miocardul adiacent. Manifestările clinice sunt cauzate de formarea unui anevrism, de apariția insuficienței aortice sau de afectarea sistemului cardiac de conducere.

AORTITA SIFILITICĂ

Aortita infecțioasă poate fi cauzată de invazia directă a peretelui aortic de către agenți patogeni, cum ar fi stafilococi, streptococi, *Salmonella* sau fungi. Aceste bacterii cauzează aortită prin infectarea aortei la nivelul plăcilor aterosclerotice. Proteazele bacteriene degradează colagenul, iar în urma acestei distrugeri a peretelui aortic se formează un anevrism sacciform numit anevrism micotic. Anevrismele micotice se formează îndeosebi în segmentul aortei abdominale situat superior de originea arterelor suprarenale. Caracteristicile patologice ale peretelui aortic includ inflamație acută și cronică, formare de abcese, hemoragii și necroză. Anevrismele micotice afectează de obicei persoanele vârstnice și sunt întâlnite de trei ori mai frecvent la bărbați decât la femei. Pacienții prezintă febră, sepsis și durere toracică, lombară sau abdominală; uneori manifestările sunt precedate de o boală diareică. În majoritatea cazurilor hemoculturile sunt pozitive. Pentru diagnosticarea anevrismelor micotice se poate folosi CT sau RMN. Tratamentul constă în antibioterapie și excizia chirurgicală a segmentului aortic afectat, urmată de revascularizarea extremităților inferioare prin montarea de grefe ancorate în țesutul neinfectat.

Aortita sifilitică este o manifestare tardivă a infecției luetice, care afectează de obicei aorta ascendentă proximală, în special rădăcina aortei, consecința fiind dilatația acesteia și formarea unui anevrism. Uneori aortita sifilitică afectează crosa aortei sau aorta descendentă. Anevrismele pot fi sacciforme sau fusiforme și, de obicei, sunt asimptomatice, însă compresia și eroziunea structurilor adiacente pot produce manifestări clinice; rareori se produce ruperea peretelui vascular.

Leziunea inițială constă în endarterită obliterativă a vasa vasorum, în special la nivelul adventicei. Acesta este un răspuns inflamator la invazia adventicei de către spirochete. Distrugerea tunicii medii a aortei se produce pe măsură ce spirochetele invadează acest strat, de obicei pe calea vaselor limfatice care însoțesc vasa vasorum. Distrugerea fibrelor de colagen și elastice conduce la dilatație aortică, formare de țesut fibros și calcificare. Aceste modificări reprezintă substratul aspectului radiografic caracteristic, de calcificare lineară a aortei ascendente.

În mod tipic boala este descoperită întâmplător, după analiza unei radiografii toracice efectuate la 15-30 de ani de la infecția inițială. Manifestările clinice sunt cauzate de insuficiența aortică, îngustarea ostiilor coronariene din cauza aortitei sifilitice, compresia structurilor adiacente (de exemplu, esofagul) sau ruperea peretelui vascular. Diagnosticul se stabilește în urma obținerii unui rezultat pozitiv la testele serologice, cum ar fi testul rapid al reaginei plasmatice (RPR) sau testul anticorpilor fluorescenți împotriva treponemei. Tratamentul constă în administrare de penicilină și intervenție chirurgicală pentru excizia sau repararea defectului.

BIBLIOGRAFIE

ASHTON H.A. et al.: The Multicentre Aneurysm Screening Study (MASS) into the effect of abdominal aortic aneurysm screening on mortality in men: A randomized controlled trial. The Multicentre Aneurysm Screening Study Group. *Lancet* 360:1531, 2002.

BARIL D.T. et al.: Surgery insight: Advances in endovascular repair of abdominal aortic aneurysm. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 4:206, 2007.

fără puls, din cauza obstrucției frecvente a arterelor mari cu originea la nivelul aortei. Poate afecta inclusiv aorta descendentă toracică și abdominală, determinând ocluzia unor ramificații arteriale mari de la acest nivel, cum ar fi arterele renale. Uneori apar anevrisme aortice. Din punct de vedere patologic este vorba de panarterită, caracterizată prin prezență de celule mononucleare și ocazional de celule gigantice, cu hiperplazie marcată a intimei, îngroșarea tunicii medii și a adventicei, iar în formele cronice prin ocluzie fibrotică. Afecțiunea are prevalență maximă la femeile asiatice tinere, însă este întâlnită și la femei din alte regiuni geografice sau de altă etnie, precum și la bărbații tineri. În forma acută pacienții prezintă febră, stare generală alterată, scădere ponderală și alte manifestări sistemice. De obicei se constată creșterea vitezei de sedimentare a hematiilor și a nivelului proteinei C reactive. Formele cronice, caracterizate prin activitate intermitentă a bolii, constau în apariția unor manifestări produse de ocluzia unei artere mari, cum ar fi claudicație de membru superior, ischemie cerebrală sau sincopă. Prognosticul este în general rezervat, din cauza faptului că boala este progresivă și nu există tratament definitiv. Se pare că în faza acută pot fi obținute beneficii la anumiți pacienți prin administrare de glucocorticoizi și agenți imunosupresivi. Uneori, pentru tratamentul unei stenoze critice este necesar bypassul chirurgical sau protezarea endovasculară.

ARTERITA CU CELULE GIGANTICE

Această vasculită apare la persoane vârstnice și afectează femeile mai frecvent decât bărbații. În general sunt implicate arterele primare de calibru mare și mediu. Din punct de vedere patologic boala se caracterizează prin leziuni granulomatoase focale care implică întregul perete arterial; acestea pot fi asociate cu polimialgie reumatică. Complicații severe ale bolii sunt obstrucția arterelor de calibru mediu (de exemplu, artera temporală, artera oftalmică) și a ramurilor principale ale aortei, precum și apariția aortitei și a insuficienței aortice. Când se administrează precoce, tratamentul cu glucocorticoizi poate fi eficace.

AORTITA REUMATICĂ

Artrita reumatoidă, spondilita anchilozantă, artrita psoriazică, sindromul Reiter, policondrita recurentă și bolile inflamatorii intestinale pot fi asociate cu aortită care implică aorta ascendentă. De obicei leziunile inflamatorii cuprind aorta ascendentă și se pot extinde la sinusurile Valsalva, cuspele valvulare mitrale și miocardul adiacent. Manifestările clinice sunt cauzate de formarea unui anevrism, de apariția insuficienței aortice sau de afectarea sistemului cardiac de conducere.

AORTITA SIFILITICĂ

Aortita infecțioasă poate fi cauzată de invazia directă a peretelui aortic de către agenți patogeni, cum ar fi stafilococi, streptococi, *Salmonella* sau fungi. Aceste bacterii cauzează aortită prin infectarea aortei la nivelul plăcilor aterosclerotice. Proteazele bacteriene degradează colagenul, iar în urma acestei distrugeri a peretelui aortic se formează un anevrism sacciform numit anevrism micotic. Anevrismele micotice se formează îndeosebi în segmentul aortei abdominale situat superior de originea arterelor suprarenale. Caracteristicile patologice ale peretelui aortic includ inflamație acută și cronică, formare de abcese, hemoragii și necroză. Anevrismele micotice afectează de obicei persoanele vârstnice și sunt întâlnite de trei ori mai frecvent la bărbați decât la femei. Pacienții prezintă febră, sepsis și durere toracică, lombară sau abdominală; uneori manifestările sunt precedate de o boală diareică. În majoritatea cazurilor hemoculturile sunt pozitive. Pentru diagnosticarea anevrismelor micotice se poate folosi CT sau RMN. Tratamentul constă în antibioterapie și excizia chirurgicală a segmentului aortic afectat, urmată de revascularizarea extremităților inferioare prin montarea de grefe ancorate în țesutul neinfectat.

Aortita sifilitică este o manifestare tardivă a infecției luetice, care afectează de obicei aorta ascendentă proximală, în special rădăcina aortei, consecința fiind dilatația acesteia și formarea unui anevrism. Uneori aortita sifilitică afectează crosa aortei sau aorta descendentă. Anevrismele pot fi sacciforme sau fusiforme și, de obicei, sunt asimptomatice, însă compresia și eroziunea structurilor adiacente pot produce manifestări clinice; rareori se produce ruperea peretelui vascular.

Leziunea inițială constă în endarterită obliterativă a vasa vasorum, în special la nivelul adventicei. Acesta este un răspuns inflamator la invazia adventicei de către spirochete. Distrugerea tunicii medii a aortei se produce pe măsură ce spirochetele invadează acest strat, de obicei pe calea vaselor limfatice care însoțesc vasa vasorum. Distrugerea fibrelor de colagen și elastice conduce la dilatație aortică, formare de țesut fibros și calcificare. Aceste modificări reprezintă substratul aspectului radiografic caracteristic, de calcificare lineară a aortei ascendente.

În mod tipic boala este descoperită întâmplător, după analiza unei radiografii toracice efectuate la 15-30 de ani de la infecția inițială. Manifestările clinice sunt cauzate de insuficiența aortică, îngustarea ostiilor coronariene din cauza aortitei sifilitice, compresia structurilor adiacente (de exemplu, esofagul) sau ruperea peretelui vascular. Diagnosticul se stabilește în urma obținerii unui rezultat pozitiv la testele serologice, cum ar fi testul rapid al reaginei plasmatice (RPR) sau testul anticorpilor fluorescenți împotriva treponemei. Tratamentul constă în administrare de penicilină și intervenție chirurgicală pentru excizia sau repararea defectului.

BIBLIOGRAFIE

ASHTON H. A. et al.: The Multicentre Aneurysm Screening Study (MASS) into the effect of abdominal aortic aneurysm screening on mortality in men: A randomized controlled trial. The Multicentre Aneurysm Screening Study Group. *Lancet* 360:1531, 2002.

BARIL D.T. et al.: Surgery insight: Advances in endovascular repair of abdominal aortic aneurysm. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 4:206, 2007.

BLANKENSTEIJN J. D. et al.: Two-year outcomes after conventional or endovascular repair of abdominal aortic aneurysms. *N Engl J Med* 352:2398, 2005.

BROOK B. S. et al.: Angiotensin II blockade and aortic-root dilation in Marfan's syndrome. *N Engl J Med* 358: 2787, 2008.

CREAGER M. A. et al. (eds): *Vascular Medicine: A Companion to Braunwald's Heart Disease*. 1st ed. Philadelphia, Saunders, 2006.

FLEMING C. et al.: Screening for abdominal aortic aneurysm: A bestevidence systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 142:203, 2005.

GOLLEDGE J., EAGLE K. A.: Acute aortic dissection. *Lancet* 372:55, 2008.

GORNIK H. L., CREAGER M. A.: *Diseases of the Aorta*, in E. Topol (ed) Textbook of Cardiovascular Medicine, 3d ed., Philadelphia, Lippincott, Williams & Wilkins, 2007.

GORNIK H. L.,CREAGER M. A.: Aortitis. *Circulation* 117:3039, 2008.

GRECO C. et al.: Outcomes of endovascular treatment of ruptured abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg* 43:453, 2006.

HAGAN P. G. et al.: The International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD): New insights into an old disease. *JAMA* 283:897, 2000.

HIRSCH A. T. et al.: ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic). *Circulation* 113:e463, 2006.

ISSELBACHER E.M. : Thoracic and abdominal aortic aneurysms. *Circulation* 111:816, 2005.

LEDERLE F. A. et al.: Immediate repair compared with surveillance of small abdominal aortic aneurysms. The Aneurysm Detection and Management Veterans Affairs Cooperative Study Group. *N Engl J Med* 346:1437, 2002.

LEDERLE F. A. et al.: Systematic review: repair of unruptured abdominal aortic aneurysm. *Ann Intern Med* 146:735, 2007.

PATEL H. J., DEEB G. M.: Ascending and arch aorta: pathology, natural history, and treatment. *Circulation* 118:188, 2008.

SCHERMERHORN M. L. et al.: Endovascular vs. open repair of abdominal aortic aneurysms in the Medicare population. *N Engl J Med* 358:464, 2008.

UNITED KINGDOM SMALL ANEURYSM TRIAL PARTICIPANTS: Longterm outcomes of immediate repair compared with surveillance of small abdominal aortic aneurysms. *N Engl J Med* 346:1445, 2002.

TSAI T. T. et al.: Acute aortic syndromes. *Circulation* 112:3802, 2005.

CAPITOLUL 39

BOLILE VASCULARE ALE EXTREMITĂȚILOR

Mark A. Creager ■ Joseph Loscalzo

AFECȚIUNILE ARTERIALE

BOALA ARTERIALĂ PERIFERICĂ

Boala arterială periferică (PAD) este o afecțiune definită prin prezența stenozei sau a ocluziei aortei sau a arterelor membrelor. Cauza principală a PAD la pacienții > 40 de ani este ateroscleroza. Alte cauze sunt tromboza, embolia, vasculita, displazia fibromusculară, compresia extrinsecă, afectarea chistică a adventicei și traumatismele. Prevalența maximă a PAD aterosclerotice se înregistrează în decadele a șasea și a șaptea de viață. Ca și în cazul pacienților cu ateroscleroză a vaselor coronare sau cerebrale, riscul de PAD este crescut la fumători și la persoanele cu diabet zaharat, hipercolesterolemie, hipertensiune arterială sau hiperhomocisteinemie.

Patologie

(Vezi și Cap. 30) Leziunile segmentare care produc stenoză sau ocluzie vasculară afectează de obicei vasele de calibru mare sau mediu. Din punct de vedere patologic aceste leziuni se caracterizează prin plăci aterosclerotice cu depuneri de calciu, subțierea tunicii medii, zone de distrugere a țesutului muscular și a fibrelor elastice, fragmentarea laminei elastice interne și prezența de trombi compuși din plachete și fibrină. Principalele vase afectate sunt aorta abdominală și arterele iliace (30% dintre pacienții simptomatici), arterele femurale și poplitee (80-90% dintre pacienți), precum și vasele situate mai distal, cum sunt arterele tibiale și peroniere (40-50% dintre pacienți). Leziunile aterosclerotice se produc îndeosebi în zonele de ramificare arterială, turbulență crescută, stres mecanic vascular sau cu traumatisme ale tunicii intime. Afectarea vaselor distale este mai frecventă la indivizii vârstnici și la pacienții cu diabet zaharat.

Evaluare clinică

Mai puțin de 50% dintre pacienții cu PAD sunt simptomatici, însă mulți pacienți prezintă diverse manifestări în timpul mersului. Cel mai frecvent *simptom* este claudicația intermitentă, definită ca apariția în timpul efortului a durerii (acută, surdă sau cu caracter de crampă), a amorțelii și a oboselii musculare, cu ameliorare în repaus. Claudicația apare distal de leziunea ocluzivă. De exemplu, la pacienții cu afectare aorto-iliacă, disconfortul este localizat la nivelul regiunii gluteale, al șoldului și al coapsei, în timp ce la cei cu afectare femuro-poplitee claudicația afectează gamba. Din cauza incidenței locale mai ridicate a leziunilor obstructive, manifestările sunt mai frecvente la extremitățile inferioare decât la cele superioare. Pacienții cu boală arterială ocluzivă severă, la care fluxul sangvin în repaus nu poate acoperi necesarul tisular de oxigen și substanțe nutritive, pot prezenta ischemie critică a membrului afectat. Manifestările includ durere în repaus, scăderea temperaturii locale sau amorțeala întregului picior (inclusiv a degetelor). Adeseori acestea apar noaptea, când membrele inferioare

sunt în poziție orizontală, ameliorându-se după coborârea picioarelor. În caz de ischemie severă durerea prezentă în repaus poate fi persistentă.

Semnele fizice importante ale PAD sunt: atenuarea sau dispariția pulsurilor distal de obstrucție, prezența de sufluri la nivelul arterei îngustate și atrofia musculară. În formele mai severe de boală se observă frecvent diminuarea pilozității locale, îngroșarea unghiilor, tegumente netede și lucioase, scăderea temperaturii cutanate și paloare sau cianoză. La pacienții cu ischemie critică apar uneori ulcerații sau cangrenă. Ridicarea picioarelor și contracția repetată a mușchilor gambei determină paloare plantară, în timp ce coborârea picioarelor produce înroșire tegumentară secundară hiperemiei reactive. Intervalul de timp necesar pentru înroșirea tegumentelor sau pentru apariția turgescenței venoase locale, măsurat din momentul coborârii picioarelor, este invers proporțional cu severitatea ischemiei și cu gradul dezvoltării vaselor colaterale. Pacienții cu ischemie severă pot dezvolta edeme periferice, deoarece își mențin picioarele coborâte în cea mai mare parte a timpului. Neuropatia ischemică se manifestă prin amorțeală și hiporeflexie.

Metodele neinvazive de investigare

Pentru stabilirea diagnosticului de PAD sunt adeseori suficiente anamneza și examinarea fizică. Prin tehnici neinvazive se poate realiza o evaluare obiectivă a prezenței și a severității bolii. Presiunea arterială poate fi măsurată neinvaziv la nivelul membrelor inferioare cu ajutorul sfingomanometrului, iar pentru auscultarea sau înregistrarea fluxului sangvin în arterele dorsală a piciorului și tibială posterioară se utilizează ecografia Doppler. În mod normal, presiunea sangvină sistolică la picioare și brațe este similară. Datorită amplificării undei pulsului, presiunea la glezne poate fi ușor mai mare decât cea măsurată la brațe. În prezența stenozelor semnificative hemodinamic, presiunea sangvină sistolică la piciorul afectat scade. Ca urmare, raportul dintre presiunea la gleznă și presiunea în artera brahială (numit indice gleznă:braț, sau ABI = *ankle:brachial index*) este ≥ 1 la indivizii normali și < 1 la pacienții cu boală arterială periferică; un raport $< 0{,}5$ indică ischemie severă.

Alte investigații neinvazive includ: măsurarea segmentară a presiunii, înregistrarea volumului pulsului, analiza undei corespunzătoare vitezei sângelui (măsurate prin metoda Doppler), ecografia duplex (care combină evaluarea imagistică în modul B cu evaluarea Doppler pulsat), oximetria transcutanată și testul de efort (de obicei la covorul rulant). Folosirea manșetelor pneumatice permite evaluarea presiunii sistolice la diferite niveluri ale membrelor inferioare. Prezența gradienților de presiune dintre două manșete consecutive oferă informații despre prezența și localizarea stenozelor semnificative hemodinamic. De asemenea, volumul sangvin mobilizat în momentul contracției cardiace scade, astfel încât unda obținută prin înregistrarea continuă a vitezei sângelui (folosind metoda Doppler) devine progresiv atenuată în prezența PAD semnificative. Ecografia duplex este indicată pentru evaluarea imagistică și detectarea leziunilor stenotice, atât în arterele native, cât și în grefele de bypass.

Testul covorului rulant permite medicului să evalueze în mod obiectiv limitele funcționale asociate bolii. Scăderea ABI imediat după efort reprezintă un semn care susține diagnosticul de PAD la pacienții în cazul cărora diagnosticul este incert.

Angiografia prin rezonanță magnetică (MRA), angiografia prin tomografie computerizată și angiografia convențională cu substanță de contrast nu ar trebui folosite de rutină pentru diagnosticare, dar sunt indicate când se intenționează efectuarea revascularizării. Fiecare investigație este utilă pentru evaluarea anatomică și ajută la planificarea procedurilor de revascularizare chirurgicală sau prin cateterizare.

Prognostic

Evoluția naturală a pacienților cu PAD este influențată în principal de extensia bolii coronariene și cerebrovasculare asociate. Între o treime și o jumătate dintre pacienții cu PAD simptomatică au semne clinice sau electrocardiografice de boală coronariană, iar peste jumătate prezintă afectare coronariană semnificativă decelată prin angiografie. La pacienții cu PAD mortalitatea la 5 ani este 15-30%, iar riscul de deces prin boală coronariană este crescut de 2-6 ori. Mortalitatea este maximă la cei cu PAD severă. Riscul de progresie simptomatică a PAD pare să fie mai mic decât riscul decesului de etiologie coronariană. Aproximativ 75-80% din pacienții fără diabet, care prezintă claudicație ușoară sau moderată, rămân stabili din punct de vedere simptomatic. În cazul celorlalți, riscul de agravare este crescut, 1-2% dezvoltând în final ischemie critică a membrelor afectate. În decursul anului următor aproximativ 25-30% dintre pacienții cu ischemie critică supraviețuiesc și sunt tratați prin amputație. Prognosticul cel mai rezervat este la pacienții care continuă să fumeze sau care au și diabet zaharat.



Tratament: BOALA ARTERIALĂ PERIFERICĂ

Pacienții cu PAD ar trebui să primească tratamente pentru reducerea riscului de evenimente cardiovasculare asociate, cum sunt infarctul miocardic și decesul, precum și pentru ameliorarea manifestărilor clinice, evitarea progresiei bolii către ischemie critică și menținerea viabilității membrelor afectate. Se recomandă inițierea controlului factorilor de risc și tratamentul antiplachetar, în vederea ameliorării prognosticului cardiovascular. Importanța renunțării la fumat nu poate fi supraestimată. Medicul deține un rol foarte important pentru implementarea acestor modificări ale stilului de viață. Consilierea și tratamentul cu nicotină (plasturi), bupropion sau vareniclină sunt metode care cresc rata renunțării la fumat și reduc numărul celor care reîncep să fumeze. La pacienții hipertensivi controlul presiunii sangvine este foarte important. Administrarea de inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei la cei cu PAD simptomatică ajută la reducerea riscului de evenimente cardiovasculare. Blocantele β-adrenergice nu agravează claudicația și

sunt în poziție orizontală, ameliorându-se după coborârea picioarelor. În caz de ischemie severă durerea prezentă în repaus poate fi persistentă.

Semnele fizice importante ale PAD sunt: atenuarea sau dispariția pulsurilor distal de obstrucție, prezența de sufluri la nivelul arterei îngustate și atrofia musculară. În formele mai severe de boală se observă frecvent diminuarea pilozității locale, îngroșarea unghiilor, tegumente netede și lucioase, scăderea temperaturii cutanate și paloare sau cianoză. La pacienții cu ischemie critică apar uneori ulcerații sau cangrenă. Ridicarea picioarelor și contracția repetată a mușchilor gambei determină paloare plantară, în timp ce coborârea picioarelor produce înroșire tegumentară secundară hiperemiei reactive. Intervalul de timp necesar pentru înroșirea tegumentelor sau pentru apariția turgescenței venoase locale, măsurat din momentul coborârii picioarelor, este invers proporțional cu severitatea ischemiei și cu gradul dezvoltării vaselor colaterale. Pacienții cu ischemie severă pot dezvolta edeme periferice, deoarece își mențin picioarele coborâte în cea mai mare parte a timpului. Neuropatia ischemică se manifestă prin amorțeală și hiporeflexie.

Metodele neinvazive de investigare

Pentru stabilirea diagnosticului de PAD sunt adeseori suficiente anamneza și examinarea fizică. Prin tehnici neinvazive se poate realiza o evaluare obiectivă a prezenței și a severității bolii. Presiunea arterială poate fi măsurată neinvaziv la nivelul membrelor inferioare cu ajutorul sfingomanometrului, iar pentru auscultarea sau înregistrarea fluxului sangvin în arterele dorsală a piciorului și tibială posterioară se utilizează ecografia Doppler. În mod normal, presiunea sangvină sistolică la picioare și brațe este similară. Datorită amplificării undei pulsului, presiunea la glezne poate fi ușor mai mare decât cea măsurată la brațe. În prezența stenozelor semnificative hemodinamic, presiunea sangvină sistolică la piciorul afectat scade. Ca urmare, raportul dintre presiunea la gleznă și presiunea în artera brahială (numit indice gleznă:braț, sau ABI = *ankle:brachial index*) este ≥ 1 la indivizii normali și < 1 la pacienții cu boală arterială periferică; un raport $< 0,5$ indică ischemie severă.

Alte investigații neinvazive includ: măsurarea segmentară a presiunii, înregistrarea volumului pulsului, analiza undei corespunzătoare vitezei sângelui (măsurate prin metoda Doppler), ecografia duplex (care combină evaluarea imagistică în modul B cu evaluarea Doppler pulsat), oximetria transcutanată și testul de efort (de obicei la covorul rulant). Folosirea manșetelor pneumatice permite evaluarea presiunii sistolice la diferite niveluri ale membrelor inferioare. Prezența gradienților de presiune dintre două manșete consecutive oferă informații despre prezența și localizarea stenozelor semnificative hemodinamic. De asemenea, volumul sangvin mobilizat în momentul contracției cardiace scade, astfel încât unda obținută prin înregistrarea continuă a vitezei sângelui (folosind metoda Doppler) devine progresiv atenuată în prezența PAD semnificative. Ecografia duplex este indicată pentru evaluarea imagistică și detectarea leziunilor stenotice, atât în arterele native, cât și în grefele de bypass.

Testul covorului rulant permite medicului să evalueze în mod obiectiv limitele funcționale asociate bolii. Scăderea ABI imediat după efort reprezintă un semn care susține diagnosticul de PAD la pacienții în cazul cărora diagnosticul este incert.

Angiografia prin rezonanță magnetică (MRA), angiografia prin tomografie computerizată și angiografia convențională cu substanță de contrast nu ar trebui folosite de rutină pentru diagnosticare, dar sunt indicate când se intenționează efectuarea revascularizării. Fiecare investigație este utilă pentru evaluarea anatomică și ajută la planificarea procedurilor de revascularizare chirurgicală sau prin cateterizare.

Prognostic

Evoluția naturală a pacienților cu PAD este influențată în principal de extensia bolii coronariene și cerebrovasculare asociate. Între o treime și o jumătate dintre pacienții cu PAD simptomatică au semne clinice sau electrocardiografice de boală coronariană, iar peste jumătate prezintă afectare coronariană semnificativă decelată prin angiografie. La pacienții cu PAD mortalitatea la 5 ani este 15-30%, iar riscul de deces prin boală coronariană este crescut de 2-6 ori. Mortalitatea este maximă la cei cu PAD severă. Riscul de progresie simptomatică a PAD pare să fie mai mic decât riscul decesului de etiologie coronariană. Aproximativ 75-80% din pacienții fără diabet, care prezintă claudicație ușoară sau moderată, rămân stabili din punct de vedere simptomatic. În cazul celorlalți, riscul de agravare este crescut, 1-2% dezvoltând în final ischemie critică a membrelor afectate. În decursul anului următor aproximativ 25-30% dintre pacienții cu ischemie critică supraviețuiesc și sunt tratați prin amputație. Prognosticul cel mai rezervat este la pacienții care continuă să fumeze sau care au și diabet zaharat.

℞ Tratament: BOALA ARTERIALĂ PERIFERICĂ

Pacienții cu PAD ar trebui să primească tratamente pentru reducerea riscului de evenimente cardiovasculare asociate, cum sunt infarctul miocardic și decesul, precum și pentru ameliorarea manifestărilor clinice, evitarea progresiei bolii către ischemie critică și menținerea viabilității membrelor afectate. Se recomandă inițierea controlului factorilor de risc și tratamentul antiplachetar, în vederea ameliorării prognosticului cardiovascular. Importanța renunțării la fumat nu poate fi supraestimată. Medicul deține un rol foarte important pentru implementarea acestor modificări ale stilului de viață. Consilierea și tratamentul cu nicotină (plasturi), bupropion sau vareniclină sunt metode care cresc rata renunțării la fumat și reduc numărul celor care reîncep să fumeze. La pacienții hipertensivi controlul presiunii sangvine este foarte important. Administrarea de inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei la cei cu PAD simptomatică ajută la reducerea riscului de evenimente cardiovasculare. Blocantele β-adrenergice nu agravează claudicația și

pot fi utilizate pentru tratamentul hipertensiunii arteriale, în special la pacienţii cu boală coronariană coexistentă. Folosirea statinelor pentru controlul hipercolesterolemiei este indicată deoarece reduce riscul de infarct miocardic, accident vascular cerebral şi deces. The National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel consideră PAD ca fiind echivalentă cu boala coronariană şi recomandă tratament specific pentru reducerea LDL colesterolului < 100 mg/dl. Medicamentele antiagregante, în special aspirina, reduc riscul de evenimente cardiovasculare la pacienţii cu ateroscleroză periferică. Clopidogrelul, un agent care inhibă agregarea plachetară prin efectul exercitat asupra ataşării dependente de adenozin-difosfat a plachetelor la moleculele de fibrinogen, pare a fi mai eficace decât aspirina în ceea ce priveşte diminuarea morbidităţii şi a mortalităţii cardiovasculare la pacienţii cu PAD. Dovezile actuale sunt insuficiente pentru a susţine folosirea tratamentului antiplachetar bivalent (cu aspirină şi clopidogrel) la pacienţii cu PAD. Warfarina, un medicament anticoagulant, nu este indicată pentru ameliorarea prognosticului pacienţilor cu PAD.

Terapia pentru claudicaţia intermitentă şi ischemia critică a membrelor include măsuri de susţinere, medicamente, intervenţii non-chirurgicale şi tratament chirurgical. Măsurile de susţinere presupun îngrijirea atentă a picioarelor, care ar trebui menţinute curate şi protejate faţă de uscarea tegumentelor prin folosirea cremelor hidratante. Se recomandă purtarea unor pantofi cu formă adecvată piciorului şi rol protector, în scopul reducerii incidenţei leziunilor traumatice. Este indicată evitarea ciorapilor elastici, care scad fluxul sangvin cutanat. La pacienţii cu ischemie critică a membrelor, montarea unor protecţii la capul patului şi acoperirea concomitentă a picioarelor ajută la ameliorarea presiunii de perfuzie şi ameliorează parţial durerea prezentă în repaus.

Pacienţii cu claudicaţie ar trebui încurajaţi să facă exerciţii fizice în mod regulat, crescând progresiv intensitatea efortului. Respectarea unui program de activitate fizică desfăşurată sub supraveghere (în şedinţe de 30-45 de minute de 3-5 ori pe săptămână timp de cel puţin 12 săptămâni) prelungeşte distanţa parcursă până la apariţia durerii. De asemenea, pacienţilor ar trebui să li se recomande să meargă până când disconfortul cauzat de claudicaţie atinge intensitate aproape maximă, iar ulterior să se odihnească şi să nu reporneascǎ înainte de remiterea simptomelor. Succesul tratamentului farmacologic al PAD nu a fost la fel de mare ca cel al terapiei medicamentoase pentru boala coronariană (Cap. 33). În particular, s-a dovedit că vasodilatatoarele nu aduc beneficii. În timpul efortului se produce vasodilataţie periferică distal de segmentele vasculare cu stenoză semnificativă. Ca urmare, presiunea de perfuzie scade marcat, adeseori până la valori mai mici decât cele ale presiunii interstiţiale. La pacienţii cu PAD, medicamentele precum blocantele α-adrenergice, blocantele canalelor de calciu, papaverina şi alte vasodilatatoare nu sunt eficace.

Cilostazolul, un medicament care inhibă fosfodiesteraza (având proprietăţi vasodilatatoare şi antiplachetare) creşte distanţa de mers până la apariţia claudicaţiei cu 40-60% şi ameliorează calitatea vieţii. Mecanismul de acţiune care stă la baza efectelor sale benefice nu este cunoscut. Pentoxifilina, un derivat substituit de xantină, pare să reducă vâscozitatea sângelui şi creşte flexibilitatea eritrocitelor, mărind astfel fluxul sangvin la nivelul circulaţiei şi ameliorând oxigenarea tisulară. Deşi câteva studii cu braţ de control placebo au arătat că pentoxifilina prelungeşte durata efortului până la apariţia claudicaţiei, eficacitatea acestui medicament nu a fost confirmată de toate studiile clinice. Se pare că statinele şi propionil-L-carnitina (medicament care influenţează activitatea metabolică a musculaturii scheletice) sunt agenţi potenţial eficace pentru tratamentul claudicaţiei intermitente.

Mai multe studii au sugerat că administrarea pe termen lung a prostaglandinelor vasodilatatoare diminuează durerea şi facilitează vindecarea ulceraţiilor la pacienţii cu ischemie critică a membrelor. Sunt în curs de desfăşurare studii clinice de evaluare a factorilor de creştere care stimulează angiogeneza. Transferul intramuscular de gene care codifică factorul de creştere endotelială, factorul bazic de creştere a fibroblaştilor, factorul de creştere hepatocitară sau factorul 1α inductibil de hipoxie, precum şi administrarea de celule endoteliale progenitoare, ar putea stimula dezvoltarea vaselor sangvine colaterale la pacienţii cu ischemie critică. Unele rezultate obţinute până în prezent au fost negative, în timp ce altele sunt încurajatoare. Rezultatele studiilor în curs vor contribui la clarificarea rolului modulatorilor terapeutici ai angiogenezei în ceea ce priveşte tratamentul PAD.

Revascularizarea Procedurile de revascularizare (prin cateterizare sau prin intervenţie chirurgicală) sunt indicate de obicei pentru pacienţii cu manifestări invalidante, progresive sau severe, de claudicaţie intermitentă, persistente în ciuda tratamentului medical, precum şi pentru cei cu ischemie critică a membrelor. La pacienţii luaţi în considerare pentru revascularizare ar trebui să se efectueze MRA, CT sau angiografie convenţională cu substanţă de contrast, în vederea evaluării anatomiei vasculare. Intervenţiile nechirurgicale includ angiografie transluminală percutanată (PTA), montare de stent şi aterectomie (Cap. 36). PTA şi stentarea arterei iliace sunt metode asociate cu rate mai mari de succes comparativ cu PTA şi stentarea arterelor femurală şi poplitee. În cazul PTA de arteră iliacă rata de succes iniţial este 90-95%, cu permeabilitate la 3 ani în > 75% dintre cazuri. Pentru stenturile plasate în artera iliacă, rata de permeabilitate pare a fi mai mare. Succesul iniţial al PTA şi al stentării femuro-poplitee este de aproximativ 80%, iar 60% dintre vasele tratate sunt încă permeabile la 3 ani. Ratele de permeabilitate sunt influenţate de severitatea iniţială a stenozelor; prognosticul leziunilor ocluzive este mai rezervat decât al leziunilor stenotice neocluzive. Rolul stenturilor farmacologic-active nu este deocamdată clar stabilit.

Pentru tratamentul pacienţilor cu boală arterială aorto-iliacă sau femuro-poplitee sunt disponibile mai multe proceduri chirurgicale. Alegerea depinde de localizarea şi extensia obstrucţiei/obstrucţiilor şi de starea generală a pacientului. Procedurile chirurgicale pentru boala aorto-iliacă includ bypass aorto-bifemural, bypass axilo-femural, bypass femuro-femural şi endarterectomie aorto-iliacă. Metoda folosită cel mai frecvent este bypassul aorto-bifemural

pot fi utilizate pentru tratamentul hipertensiunii arteriale, în special la pacienții cu boală coronariană coexistentă. Folosirea statinelor pentru controlul hipercolesterolemiei este indicată deoarece reduce riscul de infarct miocardic, accident vascular cerebral și deces. The National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel consideră PAD ca fiind echivalentă cu boala coronariană și recomandă tratament specific pentru reducerea LDL colesterolului < 100 mg/dl. Medicamentele antiagregante, în special aspirina, reduc riscul de evenimente cardiovasculare la pacienții cu ateroscleroză periferică. Clopidogrelul, un agent care inhibă agregarea plachetară prin efectul exercitat asupra atașării dependente de adenozin-difosfat a plachetelor la moleculele de fibrinogen, pare a fi mai eficace decât aspirina în ceea ce privește diminuarea morbidității și a mortalității cardiovasculare la pacienții cu PAD. Dovezile actuale sunt insuficiente pentru a susține folosirea tratamentului antiplachetar bivalent (cu aspirină și clopidogrel) la pacienții cu PAD. Warfarina, un medicament anticoagulant, nu este indicată pentru ameliorarea prognosticului pacienților cu PAD.

Terapia pentru claudicația intermitentă și ischemia critică a membrelor include măsuri de susținere, medicamente, intervenții non-chirurgicale și tratament chirurgical. Măsurile de susținere presupun îngrijirea atentă a picioarelor, care ar trebui menținute curate și protejate față de uscarea tegumentelor prin folosirea cremelor hidratante. Se recomandă purtarea unor pantofi cu formă adecvată piciorului și rol protector, în scopul reducerii incidenței leziunilor traumatice. Este indicată evitarea ciorapilor elastici, care scad fluxul sangvin cutanat. La pacienții cu ischemie critică a membrelor, montarea unor protecții la capul patului și acoperirea concomitentă a picioarelor ajută la ameliorarea presiunii de perfuzie și ameliorează parțial durerea prezentă în repaus.

Pacienții cu claudicație ar trebui încurajați să facă exerciții fizice în mod regulat, crescând progresiv intensitatea efortului. Respectarea unui program de activitate fizică desfășurată sub supraveghere (în ședințe de 30-45 de minute de 3-5 ori pe săptămână timp de cel puțin 12 săptămâni) prelungește distanța parcursă până la apariția durerii. De asemenea, pacienților ar trebui să li se recomande să meargă până când disconfortul cauzat de claudicație atinge intensitate aproape maximă, iar ulterior să se odihnească și să nu reporneasca înainte de remiterea simptomelor. Succesul tratamentului farmacologic al PAD nu a fost la fel de mare ca cel al terapiei medicamentoase pentru boala coronariană (Cap. 33). În particular, s-a dovedit că vasodilatatoarele nu aduc beneficii. În timpul efortului se produce vasodilatație periferică distal de segmentele vasculare cu stenoză semnificativă. Ca urmare, presiunea de perfuzie scade marcat, adeseori până la valori mai mici decât cele ale presiunii interstițiale. La pacienții cu PAD, medicamentele precum blocantele α-adrenergice, blocantele canalelor de calciu, papaverina și alte vasodilatatoare nu sunt eficace.

Cilostazolul, un medicament care inhibă fosfodiesteraza (având proprietăți vasodilatatoare și antiplachetare) crește distanța de mers până la apariția claudicației cu 40-60% și ameliorează calitatea vieții. Mecanismul de acțiune care stă la baza efectelor sale benefice nu este cunoscut. Pentoxifilina, un derivat substituit de xantină, pare să reducă vâscozitatea sângelui și crește flexibilitatea eritrocitelor, mărind astfel fluxul sangvin la nivelul circulației și ameliorând oxigenarea tisulară. Deși câteva studii cu braț de control placebo au arătat că pentoxifilina prelungește durata efortului până la apariția claudicației, eficacitatea acestui medicament nu a fost confirmată de toate studiile clinice. Se pare că statinele și propionil-L-carnitina (medicament care influențează activitatea metabolică a musculaturii scheletice) sunt agenți potențial eficace pentru tratamentul claudicației intermitente.

Mai multe studii au sugerat că administrarea pe termen lung a prostaglandinelor vasodilatatoare diminuează durerea și facilitează vindecarea ulcerațiilor la pacienții cu ischemie critică a membrelor. Sunt în curs de desfășurare studii clinice de evaluare a factorilor de creștere care stimulează angiogeneza. Transferul intramuscular de gene care codifică factorul de creștere endotelială, factorul bazic de creștere a fibroblaștilor, factorul de creștere hepatocitară sau factorul 1α inductibil de hipoxie, precum și administrarea de celule endoteliale progenitoare, ar putea stimula dezvoltarea vaselor sangvine colaterale la pacienții cu ischemie critică. Unele rezultate obținute până în prezent au fost negative, în timp ce altele sunt încurajatoare. Rezultatele studiilor în curs vor contribui la clarificarea rolului modulatorilor terapeutici ai angiogenezei în ceea ce privește tratamentul PAD.

Revascularizarea Procedurile de revascularizare (prin cateterizare sau prin intervenție chirurgicală) sunt indicate de obicei pentru pacienții cu manifestări invalidante, progresive sau severe, de claudicație intermitentă, persistente în ciuda tratamentului medical, precum și pentru cei cu ischemie critică a membrelor. La pacienții luați în considerare pentru revascularizare ar trebui să se efectueze MRA, CT sau angiografie convențională cu substanță de contrast, în vederea evaluării anatomiei vasculare. Intervențiile nechirurgicale includ angiografie transluminală percutanată (PTA), montare de stent și aterectomie (Cap. 36). PTA și stentarea arterei iliace sunt metode asociate cu rate mai mari de succes comparativ cu PTA și stentarea arterelor femurală și poplitee. În cazul PTA de arteră iliacă rata de succes inițial este 90-95%, cu permeabilitate la 3 ani în > 75% dintre cazuri. Pentru stenturile plasate în artera iliacă, rata de permeabilitate pare a fi mai mare. Succesul inițial al PTA și al stentării femuro-poplitee este de aproximativ 80%, iar 60% dintre vasele tratate sunt încă permeabile la 3 ani. Ratele de permeabilitate sunt influențate de severitatea inițială a stenozelor; prognosticul leziunilor ocluzive este mai rezervat decât al leziunilor stenotice neocluzive. Rolul stenturilor farmacologic-active nu este deocamdată clar stabilit.

Pentru tratamentul pacienților cu boală arterială aorto-iliacă sau femuro-poplitee sunt disponibile mai multe proceduri chirurgicale. Alegerea depinde de localizarea și extensia obstrucției/obstrucțiilor și de starea generală a pacientului. Procedurile chirurgicale pentru boala aorto-iliacă includ bypass aorto-bifemural, bypass axilo-femural, bypass femuro-femural și endarterectomie aorto-iliacă. Metoda folosită cel mai frecvent este bypassul aorto-bifemural

folosind grefe ligaturate cu Dacron. Permeabilitatea imediată a grefei se apropie de 99%, iar permeabilitatea la 5 și 10 ani (luând în considerare numai pacienții care supraviețuiesc) este > 90% și respectiv 80%. Complicațiile operatorii includ infarctul miocardic și accidentul vascular cerebral, infecția grefei, embolizarea periferică și disfuncția sexuală secundară secționării nervilor autonomi pelvieni. Mortalitatea operatorie variază între 1% și 3%, fiind cauzată cel mai frecvent de boala cardiacă ischemică.

Opțiunile de tratament chirurgical pentru boala arterială femuro-poplitee includ bypassul prin folosirea unei grefe autologe de venă safenă (in situ sau inversată), montarea unor grefe sintetice din politetrafluoroetilenă (PTFE) sau alt material și trombendarterectomia. Mortalitatea operatorie este 1-3%. Rata permeabilității pe termen lung depinde de tipul grefei utilizate, localizarea anastomozei distale și permeabilitatea vaselor sangvine situate distal de anastomoză. În cazul bypassului femuro-popliteu cu grefă de venă safenă este aproape 90% la 1 an și 70-80% la 5 ani. Ratele de permeabilitate în cazul bypassului infrapopliteu cu venă safenă sunt cuprinse între 60% și 70%. Prin contrast, rata permeabilității la 5 ani a grefelor PTFE infrapoplitee este < 30%. În prezent nu se mai recomandă utilizarea simpatectomiei lombare, singură sau asociată reconstrucției aorto-femurale.

Evaluarea preoperatorie a riscului cardiovascular permite identificarea persoanelor cu probabilitate mare de a suferi un eveniment cardiac în perioada perioperatorie. Sunt considerați la risc pacienții cu angină pectorală, antecedente de infarct miocardic, ectopie ventriculară, insuficiență cardiacă sau diabet zaharat. Modalitățile neinvazive de testare, precum testul covorului rulant (dacă este fezabil), evaluarea imagistică de perfuzie cu radionuclizi după administrare de dipiridamol sau adenozină, ecocardiografia concomitent cu administrare de dobutamină sau monitorizarea în ambulatoriu a ischemiei permit cuantificarea mai exactă a riscului (Cap. 36). Pacienții la care investigațiile dau rezultate anormale necesită monitorizare atentă și tratament suplimentar cu agenți antiischemici. Blocantele β-adrenergice reduc riscul de complicații cardiovasculare postoperatorii. În general, angiografia coronariană și revascularizarea arterelor coronare nu sunt indicate la pacienții care necesită intervenție chirurgicală vasculară periferică, însă cateterizarea cardiacă ar trebui luată în considerare la cei cu angină pectorală instabilă sau angină refractară la tratament medicamentos, precum și la cei suspectați de a avea boală tricoronariană sau afectarea trunchiului arterei coronare stângi.

DISPLAZIA FIBROMUSCULARĂ

Este o boală hiperplazică ce afectează arterele mici și medii. Apare predominant la femei și de obicei afectează arterele renale și carotide, însă poate afecta și vasele extremităților (de exemplu, arterele iliace și subclavii). Din punct de vedere histologic se clasifică în fibroplazie intimală, displazie medială și hiperplazie adventiceală. Displazia medială este subîmpărțită în fibroplazie medială, fibroplazie perimedială și hiperplazie medială. Fibroplazia medială este tipul cel mai frecvent și se caracterizează prin alternanță între zone cu tunică medie subțiată și zone fibromusculare proeminente. De obicei lamina elastică internă este conservată. Dintre arterele membrelor, displazia fibromusculară afectează cel mai frecvent arterele iliace. Aspectul angiografic este de „lanț cu mărgele“, fiind determinat de proeminențele fibromusculare îngroșate care separă porțiuni mai subțiri ale peretelui arterial. În cazul afectării vaselor membrelor, manifestările clinice sunt similare cu cele cauzate de ateroscleroză și includ claudicație și durere în repaus. La pacienții cu simptome invalidante sau risc de amputație pot fi obținute rezultate satisfăcătoare prin PTA sau reconstrucție chirurgicală.

TROMBANGEITA OBLITERANTĂ

Trombangeita obliterantă (boala Buerger) este o afecțiune vasculară inflamatorie ocluzivă care afectează arterele și venele mici și medii de la nivelul segmentelor distale ale membrelor. Rareori sunt afectate și vasele cerebrale, viscerale sau coronare. Este întâlnită de obicei la bărbați cu vârsta sub 40 de ani. Prevalența este mai mare la asiatici și la persoanele de origine est-europeană. Etiologia rămâne necunoscută, dar există o asociere clară cu fumatul.

În stadiile inițiale ale trombangeitei obliterante se constată infiltrarea pereților arterelor și ai venelor mici și medii cu leucocite polimorfonucleare. Integritatea laminei elastice interne este păstrată, iar în lumenul vascular se formează un tromb inflamator cu celularitate bogată. Pe măsură ce boala progresează, locul neutrofilelor este luat de celule mononucleare, fibroblaști și celule gigantice. Stadiile avansate se caracterizează prin fibroză perivasculară, organizare a trombului și recanalizare.

Manifestările clinice ale trombangeitei obliterante includ de obicei triada: claudicație a extremității afectate, fenomen Raynaud și tromboflebită migratorie a venelor superficiale. Claudicația este de obicei limitată la gambe și picioare sau la antebrațe și mâini, deoarece această boală afectează predominant vasele distale. În caz de ischemie severă a degetelor, pacienții pot prezenta ischemie locală, modificări trofice ale unghiilor, ulcerații dureroase și chiar leziuni de cangrenă. Examinarea fizică evidențiază aspectul normal al pulsurilor brahial și popliteu, asociat cu diminuarea sau absența pulsurilor radial, ulnar și/sau tibial. Arteriografia ajută la stabilirea diagnosticului. Sunt caracteristice leziunile segmentare de stenoză progresivă cu contur neted prezente la nivelul vaselor distale, precum și vasele colaterale dezvoltate în zonele afectate de ocluzie. Boala aterosclerotică proximală este de obicei absentă. Diagnosticul poate fi confirmat prin biopsie excizională și examinarea patologică a vaselor afectate.

Cu excepția renunțării la fumat, nu există un tratament specific al acestei boli. Prognosticul este mai rezervat în cazul persoanelor care continuă să fumeze, însă rezultatele sunt descurajante chiar și pentru cei care renunță definitiv la fumat. În cazuri selectate, cu afectare a vaselor mari, se poate efectua bypass arterial, precum și debridare locală, în funcție de simptomele prezente și de severitatea ischemiei.

practică exerciții pentru centura scapulară. Uneori, pentru ameliorarea simptomelor sau pentru tratamentul ischemiei, sunt necesare diverse proceduri chirurgicale (precum extirparea primei coaste sau rezecția mușchiului scalen antic).

FISTULA ARTERIOVENOASĂ

Comunicarea anormală dintre o arteră și o venă, cu ocolirea patului capilar, poate fi congenitală sau dobândită. Fistulele arteriovenoase congenitale sunt consecința persistenței unor vase embrionare care nu se diferențiază în artere sau vene; pot fi asociate cu semne din naștere, se pot descoperi în aproape orice organ și adeseori afectează extremitățile. Fistulele arteriovenoase dobândite sunt fie create spre a oferi acces vascular necesar pentru hemodializă, fie reprezintă consecința unor traumatisme penetrante (de exemplu, plăgi prin împușcare sau înjunghiere) sau complicații ale cateterizării arteriale sau ale disecției chirurgicale. O cauză rară de fistulă arteriovenoasă este ruperea la nivel venos a unui anevrism arterial.

Manifestările clinice depind de localizarea și dimensiunile fistulei. Adeseori poate fi palpată o formațiune tumorală pulsatilă la nivelul căreia, pe parcursul sistolei și al diastolei, pot fi percepute un freamăt și un suflu. În cazul fistulelor constituite de mult timp sunt evidente manifestările cauzate de presiunea venoasă crescută, precum insuficiență venoasă cronică (inclusiv edem periferic), varice venoase și tulburări de pigmentare tegumentară secundare stazei sangvine. Regiunile distale ale extremității pot fi afectate de ischemie. În dreptul fistulei tegumentul este mai cald. Fistulele arteriovenoase mari pot conduce la creșterea marcată a debitului cardiac, cu apariția secundară a cardiomegaliei și a insuficienței cardiace cu debit crescut (Cap. 17).

Diagnostic

Diagnosticul este adeseori evident după examinarea clinică. Compresia unei fistule arteriovenoase mari poate induce scăderea reflexă a frecvenței cardiace (semnul Nicoladoni-Branham). Prezența fistulei poate fi obiectivată cu ajutorul ecografiei duplex, în special dacă aceasta afectează artera femurală și vena femurală, la locul de montare a cateterului vascular. Pentru confirmarea diagnosticului pot fi utilizate tomografia computerizată și angiografia convențională, aceste metode fiind utile pentru a preciza localizarea și dimensiunile exacte ale fistulei.

℞ TRATAMENT: FISTULA ARTERIOVENOASĂ

Tratamentul fistulelor arteriovenoase se poate realiza prin intervenție chirurgicală, radioterapie sau embolizare. Fistulele arteriovenoase congenitale sunt în general dificil de tratat, deoarece comunicațiile vasculare pot fi numeroase și extinse, iar după ligaturarea celor mai mari se dezvoltă adeseori altele noi. Multe dintre aceste leziuni sunt tratate optim folosind o abordare conservatoare care implică purtarea unor ciorapi elastici de susținere pentru a reduce consecințele hipertensiunii venoase. Ocazional, pentru astuparea fistulei se practică embolizare cu material autolog (de exemplu, țesut adipos sau muscular) sau cu agenți hemostatici (bureți de gelatină, sfere de silicon). Fistulele arteriovenoase dobândite pot fi de obicei tratate chirurgical, prin disecție și excizie. Ocazional, pentru restabilirea continuității arteriale și venoase este necesară montarea unor grefe sintetice.

FENOMENUL RAYNAUD

Fenomenul Raynaud se caracterizează prin ischemie episodică a degetelor, manifestată clinic prin apariția secvențială a palorii digitale, urmată de cianoză și eritem, în condițiile expunerii la rece și ale reîncălzirii ulterioare. Fenomenul Raynaud poate fi precipitat și de stres emoțional. Modificările de culoare ale tegumentului sunt bine delimitate și afectează numai degetele de la mâini sau de la picioare. În mod tipic, unul sau mai multe degete se albesc atunci când pacientul este într-un mediu rece sau atinge un obiect rece. Decolorarea cutanată sau paloarea corespunde fazei ischemice a fenomenului și este consecința vasospasmului arterelor digitale. În cursul fazei ischemice capilarele și venulele se dilată, cianoza fiind consecința deoxigenării sângelui conținut în aceste vase. Etapele de paloare și cianoză sunt însoțite adeseori de o senzație de răceală sau amorțeală/parestezii la nivelul degetelor afectate.

În momentul reîncălzirii vasospasmul se remite, iar fluxul sangvin la nivelul arteriolelor și al capilarelor dilatate crește marcat. Datorită acestei „hiperemii reactive" degetele afectate capătă o culoare roșu-deschis. Alături de eritem și senzația de căldură, în cursul fazei hiperemice pacienții resimt adeseori pulsații dureroase ale degetelor. Deși prezența tuturor celor trei modificări de culoare este tipică pentru fenomenul Raynaud, unii pacienți pot prezenta numai paloare și cianoză, în timp ce alții pot prezenta numai cianoză.

Fiziopatologie

Inițial, Raynaud a emis ipoteza conform căreia ischemia digitală episodică indusă de frig este secundară vasoconstricției exagerate reflexe produsă prin mecanism simpatic. Această teorie este susținută de faptul că blocantele α-adrenergice, precum și simpatectomia, determină scăderea frecvenței și a severității fenomenului Raynaud la anumiți pacienți. O ipoteză alternativă precizează că responsivitatea vaselor digitale la frig sau la stimuli simpatici normali este crescută. Totodată, este posibil ca vasoconstricția simpatică reflexă normală să fie supraadăugată unei boli a vaselor digitale sau să existe o activitate neuroefectorie adrenergică excesivă.

Există două mari categorii ale fenomenului Raynaud: forma idiopatică, numită *boală Raynaud*, și o a doua categorie, asociată cu alte boli sau cauze cunoscute de vasospasm (**Tabelul 39-1**).

TABELUL 39-1

CLASIFICAREA FENOMENULUI RAYNAUD
Fenomen Raynaud primar sau idiopatic: boală Raynaud
Fenomen Raynaud secundar
Boli vasculare de colagen: sclerodermie, lupus eritematos sistemic, artrită reumatoidă, dermatomiozită, polimiozită
Boli arteriale ocluzive: ateroscleroză a extremităților, trombangeită obliterantă, ocluzie arterială acută, sindrom de compresie a aperturii toracice
Hipertensiune pulmonară
Boli neurologice: afecțiuni ale discurilor intervertebrale, siringomielie, tumori ale măduvei spinării, accidente vasculare, poliomielită, sindrom de tunel carpian
Discrazii sangvine: aglutinine la rece, crioglobulinemie, criofibrinogenemie, boli mieloproliferative, macroglobulinemie Waldenström
Traumatisme: leziuni cauzate de vibrații, sindromul lucrătorului cu ciocanul pneumatic, șocuri electrice, leziuni produse de frig, afecțiuni cauzate de dactilografie sau de cântatul la pian
Medicamente: derivați de ergotamină, metisergidă, blocante ale receptorilor β-adrenergici, bleomicină, vinblastină, cisplatin

Boala Raynaud

Această denumire se utilizează după excluderea cauzelor secundare ale fenomenului Raynaud. Peste 50% dintre pacienții afectați de fenomenul Raynaud au boală Raynaud. Femeile sunt afectate de aproximativ cinci ori mai frecvent decât bărbații, iar vârsta la prezentare este de obicei cuprinsă între 20 și 40 de ani. Degetele de la mâini sunt afectate mai frecvent decât cele de la picioare. Episoadele inițiale pot cuprinde numai vârfurile a unul sau două degete, însă atacurile ulterioare ajung să afecteze degetele în întregime. Degetele de la picioare sunt afectate la 40% dintre pacienți. Deși vasospasmul la nivelul acestora apare de obicei la pacienți care prezintă simptome și la degetele de la mâini, fenomenul poate afecta izolat numai degetele de la picioare. Rareori, manifestările cuprind lobii auriculari, vârful nasului sau penisul. Fenomenul Raynaud apare frecvent la pacienți care suferă și de migrene sau angină pectorală variantă. Aceste asocieri sugerează existența unei cauze predispozante comune pentru apariția vasospasmului.

Adeseori se întâmplă ca examinarea fizică să fie în întregime normală; pulsurile radiale, ulnare și pedioase sunt normale. Între episoadele de acutizare a bolii, degetele pot apărea reci, cu sudorație locală excesivă. În 10% dintre cazuri se constată îngroșarea și întinderea țesutului subcutanat digital (*sclerodactilie*). Folosirea angiografiei vaselor digitale în scop diagnostic nu este indicată.

În general, pacienții cu boală Raynaud par a avea forme mai ușoare ale fenomenului Raynaud. Mai puțin de 1% dintre aceștia suferă pierderea unei porțiuni dintr-un deget afectat. După stabilirea diagnosticului boala se ameliorează spontan în aproximativ 15% dintre cazuri, iar la aproximativ 30% dintre pacienți progresează.

Cauze secundare ale fenomenului Raynaud

Fenomenul Raynaud apare la 80-90% dintre pacienții cu scleroză sistemică (sclerodermie), fiind primul simptom al bolii în 30% dintre cazuri. Poate fi unica manifestare de sclerodermie timp de mulți ani. La dezvoltarea fenomenului Raynaud asociat acestei boli contribuie anomaliile vaselor digitale. Pot apărea ulcerații ischemice ale vârfurilor degetelor, care uneori progresează către cangrenă și autoamputare. Aproximativ 20% dintre pacienții cu lupus eritematos sistemic (LES) prezintă fenomen Raynaud. Ocazional se dezvoltă ischemie digitală persistentă, care poate conduce la ulcerație și cangrenă. În cazurile cele mai severe vasele mici sunt obstruate din cauza endarteritei proliferative. Fenomenul Raynaud apare la aproximativ 30% dintre pacienții cu dermatomiozită sau polimiozită. Este frecvent întâlnit la cei cu artrită reumatoidă și poate fi secundar proliferării intimale care afectează arterele digitale.

Ateroscleroza extremităților este o cauză frecventă de fenomen Raynaud la bărbații cu vârsta peste 50 de ani. O cauză rară a fenomenului Raynaud este trombangeita obliterantă, însă aceasta ar trebui luată în considerare la bărbații tineri, în special dacă sunt fumători. Paloarea indusă de frig poate fi limitată în aceste situații la numai unul sau două degete ale extremității afectate. Ocazional, fenomenul Raynaud poate apărea în urma ocluziei acute a unei artere de calibru mare sau mediu, produsă prin tromboză sau embolie. Embolizarea unor fragmente de aterom poate produce ischemie digitală. În această situație sunt afectate numai unul sau două degete și nu trebuie făcută confuzia cu fenomenul Raynaud. La pacienții cu sindrom de compresie a aperturii toracice, fenomenul Raynaud poate fi consecința scăderii presiunii intravasculare și/sau a stimulării fibrelor simpatice ale plexului brahial. Fenomenul Raynaud apare și la pacienții cu hipertensiune pulmonară primară (Cap. 40); această situație nu reprezintă o coincidență și poate avea ca substrat anomalii neuroumorale care afectează atât circulația pulmonară, cât și pe cea digitală.

Diverse discrazii sangvine se pot asocia cu fenomenul Raynaud. Precipitarea la frig a proteinelor plasmatice, hipervâscozitatea și agregarea globulelor roșii și a plachetelor pot apărea la pacienții cu boala aglutininelor la rece, crioglobulinemie sau criofibrinogenemie. Sindroamele de hipervâscozitate care însoțesc afecțiunile mieloproliferative și macroglobulinemia Waldenström ar trebui de asemenea luate în considerare la evaluarea inițială a pacienților cu fenomen Raynaud.

Fenomenul Raynaud este întâlnit frecvent la pacienții ce desfășoară activități care implică folosirea unor unelte ce produc vibrații, cum sunt fierăstraiele sau ciocanele pneumatice. De asemenea, frecvența fenomenului Raynaud pare a fi mai mare la pianiști și la persoanele care folosesc intensiv tastatura. După șocuri electrice sau degerături ale mâinilor poate apărea ulterior fenomenul Raynaud.

În etiologia fenomenului Raynaud au fost implicate mai multe medicamente. Acestea includ derivați de ergotamină, metisergidă, antagoniști ai receptorilor β-adrenergici și agenți chimioterapici (bleomicină, vinblastină, cisplatin).

℞ **Tratament:**
FENOMENUL RAYNAUD

Majoritatea pacienților cu fenomen Raynaud prezintă simptomatologie ușoară și intermitentă. Acești pacienți trebuie liniștiți de către medic și învățați să se îmbrace călduros și să evite pe cât posibil expunerea la frig. În afară de purtarea mănușilor, pacienții ar trebui să își protejeze trunchiul, capul și picioarele cu haine călduroase, pentru a preveni vasoconstricția reflexă indusă de frig. Fumatul este contraindicat.

Tratamentul medicamentos ar trebui rezervat pentru cazurile severe. Blocantele dihidropiridinice ale canalelor de calciu, cum sunt nifedipina, isradipina, felodipina și amlodipina, scad frecvența și severitatea episoadelor de fenomen Raynaud. Uneori se poate folosi și diltiazemul, însă acest medicament are eficacitate relativ mai mică. Prazosinul, un antagonist α_1-adrenergic cu acțiune postsinaptică, a fost utilizat cu rezultate favorabile; doxazosinul și terazosinul pot fi de asemenea eficace. La unii pacienți se mai poate încerca tratamentul cu alți agenți simpatolitici (cum ar fi metildopa, guanetidină și fenoxibenzamină) sau cu trinitrat de glicerină. În cazul pacienților care nu răspund la tratamentul medicamentos ar putea fi utilă simpatectomia digitală.

ACROCIANOZA

Această afecțiune se caracterizează prin vasoconstricție arterială și dilatație secundară a capilarelor și venulelor, consecința fiind cianoza persistentă a mâinilor și mai rar a picioarelor. Cianoza este intensificată de expunerea la frig. Acrocianoza poate fi primară sau secundară unei boli asociate. Acrocianoza primară afectează mai frecvent femeile decât bărbații, iar vârsta la debut este de obicei < 30 de ani. În general pacienții sunt asimptomatici, însă apelează la medic din cauza modificărilor de culoare ale tegumentului. Prognosticul este favorabil, iar evoluția bolii nu se caracterizează prin apariția durerii, a ulcerațiilor sau a cangrenei. La examinarea clinică se constată pulsuri normale, cianoză periferică și perspirație palmară excesivă. Niciodată nu apar modificări trofice și ulcerații tegumentare. Boala poate fi diferențiată de fenomenul Raynaud prin faptul că este persistentă și nu episodică, modificările de culoare se extind și în regiunile palmară și plantară, iar în zonele afectate nu apare niciodată paloare. Prezența ischemiei secundare bolii arteriale ocluzive poate fi exclusă de obicei prin decelarea pulsurilor periferice normale. Pacienții nu prezintă cianoză centrală și scăderea saturației arteriale în oxigen. Medicii ar trebui să-i liniștească și să le recomande purtarea de haine călduroase și evitarea expunerii la frig. Tratamentul medicamentos nu este indicat.

Acrocianoza secundară poate fi cauzată de hipoxemie, boli de țesut conjunctiv, ateroembolie, anticorpi antifosfolipidici, aglutinine la rece sau crioglobuline și se asociază cu anorexie nervoasă și sindrom de tahicardie ortostatică. Tratamentul ar trebui orientat asupra bolii de bază.

LIVEDO RETICULARIS

Această afecțiune se caracterizează prin apariția în zone localizate ale extremităților a unor modificări de culoare (spre roșu sau albastru) cu aspect reticular. Aspectul marmorat poate fi mai accentuat după expunerea la frig. Există atât o formă primară, cât și forme secundare de livedo reticularis. Forma primară, sau idiopatică, poate fi benignă sau asociată cu ulcerații cutanate. Forma benignă apare mai frecvent la femei și de obicei debutează în a treia decadă de viață. Pacienții cu forme benigne sunt în general asimptomatici și apelează la medic din motive estetice. Aceștia ar trebui liniștiți și sfătuiți să evite mediile reci. Tratamentul medicamentos nu este indicat. Forma primară asociată cu ulcerații este numită și *atrophie blanche en plaque*. Ulcerațiile sunt dureroase și uneori durează câteva luni până se vindecă. Livedo reticularis secundară poate fi asociată cu ateroembolie (vezi mai sus), LES (și alte vasculite), anticorpi anticardiolipină, hipervâscozitate, crioglobulinemie sau sindrom Sneddon (accident vascular cerebral ischemic și livedo reticularis). Rareori apar ulcerații tegumentare.

PERNIO (CHILBLAINS)

Este o vasculită apărută în urma expunerii la frig; au fost descrise și forme acute. La temperaturi scăzute, în partea inferioară a gambelor și la picioare apar leziuni eritematoase proeminente. Acestea se asociază cu prurit și senzație de arsură, iar uneori cu vezicule și ulcerații. Evaluarea patologică evidențiază angeită, caracterizată prin proliferare intimală și infiltrat perivascular cu leucocite mononucleare și polimorfonucleare. În țesuturile subcutanate pot fi prezente celule gigantice. Pacienții ar trebui să evite expunerea la frig, iar ulcerațiile ar trebui menținute curate și protejate cu pansamente sterile. La unii pacienți sunt eficace medicamentele simpatolitice.

ERITROMELALGIA

Această afecțiune se caracterizează prin durere cu caracter de arsură și eritem la nivelul extremităților. Picioarele sunt afectate mai frecvent decât mâinile, iar boala este mai des întâlnită la bărbați. Eritromelalgia poate apărea la orice vârstă, însă este mai frecventă la vârste medii. Poate fi primară (numită și eritermalgie) sau secundară. Cele mai frecvente cauze de eritromelalgie secundară sunt afecțiunile mieloproliferative (de exemplu, policitemia vera și trombocitoza esențială). Cauze mai rare sunt diverse medicamente (de exemplu, blocante ale canalelor de calciu, bromocriptină, pergolid), neuropatiile, bolile țesutului conjunctiv (de exemplu, lupus eritematos sistemic) și sindroamele paraneoplazice. Pacienții acuză senzație de arsură la nivelul extremităților, accentuată în urma expunerii la temperaturi crescute și agravată când membrele sunt în poziție declivă. Manifestările clinice sunt ameliorate de temperaturile scăzute (prin contactul cu aer sau apă rece) și de menținerea ridicată a membrelor afectate. Eritromelalgia

poate fi diferențiată de ischemia secundară bolilor arteriale periferice și de neuropatia periferică prin faptul că pulsurile periferice sunt prezente și examinarea neurologică este normală. Nu există tratament specific; la pacienții cu eritromelalgie secundară bolilor mieloproliferative, simptomele pot fi ameliorate de aspirină. În cazul eritromelalgiei secundare se recomandă tratamentul bolii de bază.

DEGERĂTURILE

Acestea sunt leziuni tisulare cauzate de expunerea la temperaturi ambientale foarte scăzute (sau contactul cu obiecte foarte reci). Distrugerile tisulare sunt atât consecința înghețului, cât și a vasoconstricției. Degerăturile afectează de obicei zonele distale ale extremităților sau regiunile expuse ale feței (de exemplu, nasul, urechile, bărbia, obrajii). Cele superficiale afectează tegumentul și țesutul subcutanat. Pacienții prezintă durere sau parestezii, iar pielea este albă și ceroasă. După reîncălzire apare local cianoză și eritem, papule, edem și vezicule superficiale. Degerăturile profunde afectează mușchii, nervii și vasele sangvine din profunzime. Pot conduce la edem al mâinii sau al piciorului, apariția de vezicule și bule, necroză tisulară sau chiar cangrenă.

Tratamentul inițial constă în reîncălzire, realizată într-un mediu în care riscul de reînghețare este evitat. Reîncălzirea trebuie însoțită de imersia membrului afectat în apă încălzită la 40-44 grade Celsius (104-111 grade Fahrenheit). Sunt contraindicate masajul, aplicarea de apă cu gheață și încălzirea la temperaturi extreme. Zona afectată ar trebui curățată cu săpun sau soluție antiseptică, după care se aplică pansamente sterile. În perioada de reîncălzire pacientul necesită de obicei medicație antalgică. În caz de infecție se administrează antibiotice. Eficacitatea medicamentelor simpatolitice nu a fost încă stabilită. După vindecare, este posibil ca extremitatea afectată să rămână sensibilă la frig.

AFECȚIUNILE VENOASE ȘI LIMFATICE

AFECȚIUNILE VENOASE

Venele extremităților pot fi împărțite în două mari categorii: superficiale și profunde. La nivelul extremității inferioare, sistemul venos superficial include venele safenă mare și safenă mică, împreună cu tributarele acestora. Venele profunde ale piciorului însoțesc arterele mari. Sistemele venoase superficial și profund sunt unite prin numeroase vene perforante. De-a lungul sistemului venos se găsesc valve bicuspide, care orientează fluxul sangvin în direcție centrală.

Tromboza venoasă

Prezența unui tromb într-o venă superficială sau profundă, împreună cu răspunsul inflamator asociat declanșat la nivelul vasului, poartă denumirea de *tromboză venoasă* sau *tromboflebită*. Inițial trombul este compus predominant din plachete și fibrină. Ulterior, printre filamentele de fibrină se acumulează globule roșii, iar trombul tinde să se propage în direcția fluxului sangvin. Răspunsul inflamator de la nivelul peretelui vascular poate fi minim sau caracterizat prin infiltrare cu granulocite, denudare endotelială și apariția locală a edemului.

Factorii care predispun la apariția trombozei venoase au fost descriși inițial de Virchow în anul 1856 și includ staza sangvină, leziunile vasculare și hipercoagulabilitatea. Ca urmare, există multiple situații clinice asociate cu risc crescut de tromboză venoasă (**Tabelul 39-2**). Tromboza venoasă poate apărea la > 50% dintre pacienții care suferă intervenții chirurgicale ortopedice (în special la nivelul șoldului sau al genunchiului) și la 10-40% dintre pacienții cu intervenții chirurgicale abdominale sau toracice. Prevalența trombozei venoase este deosebit de ridicată la pacienții cu cancer pancreatic, pulmonar, genitourinar, gastric sau mamar. Aproximativ 10-20% dintre pacienții cu tromboză venoasă profundă idiopatică sunt diagnosticați sincron sau ulterior cu o tumoră malignă; nu există consens în ceea ce privește investigarea intensivă a acestor pacienți, în vederea diagnosticării unei neoplazii oculte.

Riscul de tromboză crește după traumatisme (de exemplu, fracturi ale coloanei vertebrale, ale pelvisului, femurului sau ale tibiei). Imobilizarea, indiferent de boala de bază, este un factor predispozant major pentru tromboză venoasă. Acest aspect poate sta la baza incidenței relativ ridicate a trombozei venoase la pacienții cu infarct miocardic acut sau insuficiență cardiacă congestivă. Incidența trombozei venoase este crescută în timpul sarcinii, în special în trimestrul trei și în prima lună postpartum, precum și la femeile care folosesc contraceptive orale, tratament hormonal de substituție postmenopauză sau modulatori selectivi ai receptorilor pentru estrogen. Diverse afecțiuni care produc hipercoagulabilitate sistemică, cum ar fi rezistența la proteina C activată (factor V Leiden), mutații ale unor gene care codifică proteine implicate în coagulare (de exemplu, antitrombină III, proteină C, proteină S, mutație G20210A a genei pentru protrombină), sindromul antifosfolipidic, hiperhomocisteinemia, LES, afecțiunile mieloproliferative și coagularea intravasculară diseminată se asociază de asemenea cu tromboză venoasă. Alte cauze de tromboză venoasă sunt trombangeita obliterantă, sindromul Behçet și homocistinuria, afecțiuni care produc venulită.

Tromboza venoasă superficială

Tromboza venelor safenă mare sau safenă mică, sau a tributarelor acestora (adică tromboza venoasă superficială) nu prezintă risc de embolie pulmonară. Aceasta se asociază cu montarea cateterelor venoase și administrarea intravenoasă de perfuzii, apare la nivelul varicelor venoase și poate apărea în asociere cu tromboza venoasă profundă (TVP). Tromboza venoasă superficială migratorie este adeseori un semn de carcinom și de asemenea poate apărea la pacienți cu vasculite, cum ar fi trombangeita obliterantă. Manifestările clinice ale trombozei venoase superficiale sunt ușor de diferențiat de cele ale trombozei venoase profunde. Pacienții acuză durere localizată în regiunea trombului. Examinarea fizică

TABELUL 39-2

BOLI ASOCIATE CU RISC CRESCUT DE APARIȚIE A TROMBOZEI VENOASE

Intervenții chirurgicale
Proceduri ortopedice, toracice, abdominale, genitourinare
Neoplasme
Pancreas, plămân, ovar, testicul, tract urinar, sân, stomac
Traumatisme
Fracturi ale coloanei vertebrale, ale pelvisului, femurului, sau ale tibiei; leziuni ale măduvei spinării
Imobilizare
Infarct miocardic acut, insuficiență cardiacă congestivă, accident vascular, convalescență postoperatorie
Sarcină
Expunere la estrogen
Tratament de substituție, contracepție, SERM (modulatori selectivi ai receptorilor pentru estrogen)
Stări de hipercoagulabilitate
Rezistență la proteina C activată, mutații ale unor gene care codifică proteine implicate în coagulare (protrombină, antitrombină III, proteină C, proteină S), anticorpi antifosfolipidici, boli mieloproliferative, disfibrinogenemie, coagulare intravasculară diseminată
Venulită
Trombangeită obliterantă, boală Behçet, homocisteinurie
Antecedente de tromboză venoasă profundă

evidențiază o leziune alungită de culoare roșie, caldă și sensibilă la atingere, situată de-a lungul unei vene superficiale. Regiunea înconjurătoare prezintă eritem și edem.

℞ TRATAMENT: TROMBOZA VENOASĂ SUPERFICIALĂ

Tratamentul este predominant de susținere. Inițial se recomandă repaus la pat cu piciorul afectat menținut ridicat; de asemenea, se recomandă aplicare locală de comprese calde. Antiinflamatoarele nesteroidiene ameliorează durerea, dar totodată pot ascunde semnele clinice de propagare a trombului. Când tromboza venei safene mari apare la nivelul coapsei și progresează către joncțiunea venoasă safeno-femurală, este rezonabilă inițierea tratamentului anticoagulant pentru a preveni extensia trombului în sistemul venos profund și a reduce riscul de embolie pulmonară.

Varicele venoase

Varicele venoase reprezintă vene superficiale dilatate și sinuoase apărute din cauza alterărilor structurale și funcționale ale valvelor venelor safene, a slăbiciunii intrinseci a pereților venoși, presiunii intraluminale crescute sau, rareori, din cauza fistulelor arteriovenoase. Varicele venoase pot fi împărțite în primare și secundare. Cele primare au originea la nivelul sistemului venos superficial și sunt întâlnite de 2-3 ori mai frecvent la femei decât la bărbați. Aproximativ jumătate dintre pacienți au istoric familial de varice venoase. Cele secundare sunt consecința insuficienței venoase profunde și a incompetenței venelor perforante sau a ocluziei venelor profunde care determină dilatația venelor superficiale cu rol în circulația colaterală.

Prezența varicelor venoase reprezintă pentru pacienți o problemă de natură estetică. Simptomele constau într-o durere surdă sau o senzație de presiune resimțită la nivelul picioarelor după ortostatism prelungit; acestea se ameliorează la ridicarea picioarelor. Există o senzație de greutate la nivelul membrelor inferioare, iar ocazional în zona gleznelor se observă un grad redus de edem. Varicele venoase extensive pot cauza ulcerații cutanate în vecinătatea gleznei. Tromboza venoasă superficială poate fi recurentă, iar rareori se produce ruperea varicelor, cu hemoragie consecutivă. Prezența varicelor venoase poate fi confirmată de obicei prin inspecția membrelor inferioare aflate în poziție declivă.

De obicei varicele pot fi tratate folosind măsuri conservatoare. Simptomele se ameliorează dacă picioarele sunt ridicate periodic, este evitat ortostatismul prelungit sau se folosesc ciorapi elastici cu rol de susținere. Compresia externă realizată cu ajutorul ciorapilor speciali se opune presiunii hidrostatice venoase. La pacienți selectați, care au simptome persistente, prezintă tromboză venoasă superficială recurentă și/sau ulcerații cutanate, pot fi luate în considerare proceduri ablative precum scleroterapia, ablația endovenoasă cu radiofrecvență sau laser, sau tratamentul chirurgical. Varicele venoase simptomatice de dimensiuni mici pot fi tratate cu scleroterapie, care presupune injectarea locală a unei soluții sclerozante, urmată de aplicarea unui bandaj compresiv. Tratamentul endovenos percutanat cu radiofrecvență sau laser se poate utiliza pentru tratarea insuficienței de venă safenă mare. Abordarea chirurgicală presupune de obicei ligaturarea și denudarea venelor safene mare și mică.

Insuficiența venoasă cronică

Insuficiența venoasă cronică poate fi consecința TVP și/sau a insuficienței valvulare. Din cauza TVP cuspele valvulare se îngroașă și se contractă, astfel încât nu mai pot împiedica curgerea retrogradă a sângelui; vena devine rigidă, cu pereții îngroșați. Deși majoritatea venelor redevin permeabile după un episod de tromboză, există riscul ca venele proximale mari să rămână blocate. Valvele distale sunt afectate de insuficiență secundară, deoarece presiunile ridicate produc distensia venei și determină depărtarea între ele a cuspelor valvulare. Disfuncția primară a valvelor venoase profunde poate apărea și în absența unui episod anterior de tromboză. Pacienții cu insuficiență venoasă acuză de obicei prezența unei dureri surde la nivelul piciorului, care se agravează după ortostatism prelungit și dispare la ridicarea piciorului. Examenul clinic obiectivează creșterea circumferinței piciorului, prezența edemului și a varicelor venoase superficiale. Segmentele distale ale membrului inferior prezintă

eritem, dermatită și hiperpigmentare, iar în vecinătatea maleolelor (medială și laterală) pot apărea ulcerații cutanate. Celulita poate fi o problemă recurentă. Pacienților ar trebui să li se recomande evitarea ortostatismului sau a șederii prelungite; ridicarea frecventă a piciorului afectat este eficace. În cursul zilei ar trebui purtați ciorapi care realizează compresie progresivă. Toate aceste eforturi ar trebui intensificate dacă apar ulcerații cutanate. Acestea din urmă ar trebui tratate prin aplicarea locală de pansamente umede, care se lasă pe loc până se usucă, sau cu pansamente ocluzive folosind soluții hidrocoloidale. Pansamentele compresive disponibile, care includ o substanță adezivă formată din oxid de zinc, calamină, glicerină și gelatină, pot fi aplicate local și ar trebui schimbate săptămânal până la vindecarea leziunilor. Ulcerațiile recurente și edemul sever se pot trata prin secționarea chirurgicală a venelor comunicante insuficiente. În acest scop o tehnică minim-invazivă este abordarea endoscopică subfascială a venelor perforante (SEPS), care permite secționarea venelor comunicante insuficiente. Rareori se utilizează valvuloplastia chirurgicală și bypassul ocluziilor venoase.

AFECȚIUNILE LIMFATICE

Capilarele limfatice sunt structuri tubulare terminate în fund de sac, formate dintr-un singur strat de celule endoteliale. Membrana bazală a capilarelor limfatice este absentă sau prezintă fenestrații largi, fapt care permite accesul proteinelor și al particulelor interstițiale în lumen. Prin unirea capilarelor limfatice se formează vase mai mari care conțin țesut muscular neted și prezintă vasomotricitate. Vasele limfatice de calibru mic și mediu drenează în canale progresiv mai mari, a căror majoritate se varsă în ductul toracic. Circulația limfatică are rol în absorbția fluidului interstițial și în răspunsul la infecții.

Limfedemul

Limfedemul poate fi primar sau secundar (**Tabelul 39-3**). Prevalența limfedemului primar este de aproximativ 1/10 000 de persoane. Limfedemul primar poate fi cauzat de agenezia, hipoplazia sau obstrucția vaselor limfatice. Se poate asocia cu sindrom Turner, sindrom Klinefelter, sindrom Noonan, sindromul unghiilor galbene, sindromul limfangiectaziei intestinale sau cu limfangiomiomatoză. Femeile sunt afectate mai frecvent decât bărbații. Există trei subtipuri clinice: limfedem congenital (care apare la scurt timp după naștere), limfedem precoce (cu debut la pubertate) și limfedem tardiv (care de obicei apare după vârsta de 35 de ani). Formele familiale de limfedem congenital (boală Mirloy) și limfedem precoce (boală Meige) pot fi transmise autozomal dominant, cu penetranță variabilă; formele autozomal recesive sau sex-linkate recesive sunt întâlnite mai rar.

Limfedemul secundar este o afecțiune dobândită care apare din cauza obstrucției canalelor limfatice normale (Tabelul 39-3). O cauză foarte frecventă de limfedem este reprezentată de episoadele recurente de limfangită bacteriană, cauzate de obicei de streptococi. Cea mai comună cauză de limfedem secundar, pe plan mondial, este filarioza. Vasele limfatice pot fi obstruate și de prezența unor tumori, cum se întâmplă în cancerul prostatic și în limfoame. Tratamentul chirurgical și radioterapia folosite pentru terapia carcinomului mamar pot cauza limfedem al extremității superioare. Cauze mai rare sunt tuberculoza, dermatita de contact, limfogranuloma venereum, artrita reumatoidă, sarcina și falsul limfedem cauzat prin aplicare de garouri.

TABELUL 39-3

CAUZE DE LIMFEDEM

Limfedem primar	Limfedem secundar
Congenital (include boala Milroy)	Limfangită recurentă
Limfedem precoce (include boala Meige)	Filarioză
Limfedem tardiv	Tuberculoză
	Neoplasme
	Intervenții chirurgicale
	Radioterapie

În general limfedemul este o afecțiune indoloră, însă unii pacienți pot resimți o durere surdă însoțită de senzație de greutate la nivelul piciorului, iar de obicei inconvenientul principal este de natură estetică. Limfedemul extremității inferioare, care afectează inițial piciorul, progresează treptat de-a lungul membrului inferior până când întregul membru devine edemațiat. În stadiile precoce edemul este moale și formează godeu cu ușurință la aplicarea de presiune. În fazele cronice membrul capătă textură lemnoasă și țesuturile devin indurate și fibrozate. În acest moment edemul nu mai formează godeu. Contururile normale ale membrului dispar, iar degetele de la picior capătă formă rectangulară. Limfedemul ar trebui diferențiat de alte boli care cauzează tumefacție unilaterală a membrului inferior, cum sunt TVP și insuficiența venoasă cronică. Aceasta din urmă se caracterizează prin edem mai moale și este însoțită frecvent de hiperpigmentare, dermatită de stază și dilatații variceale ale venelor superficiale.

Evaluarea pacienților cu limfedem ar trebui să includă investigații diagnostice efectuate în scopul determinării etiologiei. Pentru a detecta eventualele obstacole, cum ar fi tumorile maligne, se poate face ecografie sau tomografie computerizată abdominală și pelviană. RMN-ul poate evidenția edemul compartimentului epifascial și limfoganglionii, precum și vasele limfatice dilatate. Limfoscintigrafia și limfangiografia sunt rareori indicate, însă oricare dintre aceste metode poate fi utilizată pentru confirmarea diagnosticului sau pentru a diferenția limfedemul primar de formele secundare. Limfoscintigrafia constă în injectarea unui trasor radioactiv marcat cu technețiu în țesutul subcutanat distal al extremității afectate. În cazul limfangiografiei, la nivelul unui vas limfatic distal ce a fost izolat și canulat se injectează substanță de contrast. În limfedemul primar ductele limfatice sunt absente, hipoplazice sau puternic dilatate. Dacă este vorba de limfedem secundar canalele limfatice sunt de obicei dilatate și uneori se poate determina nivelul obstrucției.

℞ Tratament: LIMFEDEMUL

Pacienților cu limfedem al extremităților inferioare trebuie să li se recomande îngrijirea meticuloasă a picioarelor, pentru a preveni limfangita recurentă. Igiena cutanată este foarte importantă, iar pentru a preveni uscarea pielii se pot folosi substanțe emoliente. Tratamentul profilactic cu antibiotice este în general util, iar infecțiile fungice ar trebui tratate în mod agresiv. Activitatea fizică ar trebui încurajată; ridicarea frecventă a membrelor afectate contribuie la diminuarea gradului de edem. Uneori este utilă fizioterapia, care presupune efectuarea de masaj în scopul de a facilita drenajul limfatic. Pentru a reduce gradul limfedemului ce apare în cazul ortostatismului se pot folosi ciorapi cu efect compresiv progresiv. Ocazional, la domiciliu pot fi aplicate dispozitive de compresie pneumatică intermitentă, care facilitează reducerea edemului. Diureticele sunt contraindicate, deoarece pot cauza depleția volumului intravascular și tulburări metabolice. Au fost încercate și intervenții de microchirurgie cu scopul de a realiza anastomoze între vasele limfatice și vene, astfel încât fluxul limfatic să fie direcționat de la vasele limfatice obstruate către sistemul venos.

BIBLIOGRAFIE

BERGAN J. J. et al.: Chronic venous disease. *N Engl J Med* 355:488, 2006.

CREAGER M. A. (ed): *Atlas of Vascular Disease*, 3d ed. Philadelphia, Current Medicine Group, 2007.

——— et al. (eds): *Vascular Medicine*. Philadelphia, Saunders Elsevier, 2006.

——— et al: Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Symposium II: Executive summary. *Circulation* 118:2811, 2008.

FAXON D. P. et al.: Atherosclerotic Vascular Disease Conference: Executive summary: Atherosclerotic Vascular Disease Conference proceeding for healthcare professionals from a special writing group of the American Heart Association. Circulation 109:2595, 2004.

FOWKES F.G. et al.: Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a metaanalysis. *JAMA* 300:197, 2008.

GOLOMB B.A. et al.: Peripheral arterial disease: Morbidity and mortality implications. *Circulation* 114:688, 2006.

HANKEY G.J. et al.: Medical treatment of peripheral arterial disease. *JAMA* 295:547, 2006.

HIRSCH A.T. et al.: ACC/AHA 2005 guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic). *J Am Coll Cardiol* 47:1239, 2006.

MCDERMOTT M.M. et al.: The ankle brachial index is associated with leg function and physical activity: The Walking and Leg Circulation Study. *Ann Intern Med* 136:873, 2002.

NORGREN L. et al.: Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg* 45:S5, 2007.

OLIN J.W.: Thromboangiitis obliterans (Buerger's disease). *N Engl J Med* 343:864, 2000.

RAJU S., Neglen P.: Clinical practice. Chronic venous insufficiency and varicose veins. *N Engl J Med* 360:2319, 2009.

ROCKSON S.G.: Lymphedema. *Current Treat Options Cardiovasc Med*, 8:129, 2006.

WHITE C.: Clinical practice. Intermittent claudication. *N Engl J Med* 356:1241, 2007.

WIGLEY F.M.: Clinical practice. Raynaud's phenomenon. *N Engl J Med* 347:1001, 2002.

CAPITOLUL 40

HIPERTENSIUNEA PULMONARĂ

Stuart Rich

Hipertensiunea pulmonară reprezintă creșterea anormală a presiunii în artera pulmonară și poate fi cauzată de insuficiență ventriculară stângă, afecțiuni parenchimatoase sau vasculare pulmonare, trombembolism sau o combinație a acestor factori. Când apare la pacienți cu boli cardiace, pulmonare sau vasculare, hipertensiunea pulmonară reprezintă în general un semn de boală avansată. Dată fiind diversitatea înaltă a cauzelor de hipertensiune pulmonară, înainte de inițierea tratamentului este esențială stabilirea clară a etiologiei.

Cordul pulmonar (Cap. 17) definește dilatația ventriculară dreaptă (VD) secundară unei afecțiuni cardiace sau pulmonare. Cea mai frecventă cauză de cord pulmonar este hipertensiunea pulmonară. Formele avansate de cord pulmonar se asociază cu apariția insuficienței VD.

FIZIOPATOLOGIE

Ventriculul drept răspunde la creșterea rezistenței în circulația pulmonară prin creșterea presiunii sistolice la valorile necesare menținerii debitului cardiac. În evoluția bolii, la nivelul circulației pulmonare se produc modificări cronice care conduc la remodelare vasculară progresivă, aceasta din urmă putând susține sau chiar determina apariția hipertensiunii pulmonare chiar dacă agentul etiologic inițial nu mai acționează.

Capacitatea VD de a se adapta la creșterea rezistenței vasculare este influențată de mai mulți factori, cum ar fi vârsta și viteza de apariție a hipertensiunii pulmonare. De exemplu, trombembolismul pulmonar acut masiv poate conduce la insuficiență VD și stare de șoc, în timp ce boala tromboembolică cronică de severitate similară determină doar ușoară intoleranță la efort. Hipoxemia coexistentă poate influența negativ capacitatea compensatorie a ventriculului. Mai multe studii susțin conceptul conform căruia insuficiența VD apare la pacienții cu hipertensiune pulmonară atunci când miocardul VD devine ischemic din cauza necesarului crescut de oxigen și a fluxului sangvin coronarian inadecvat. Debutul insuficienței VD, care se manifestă de obicei prin apariția edemelor periferice, este un factor de prognostic negativ.

DIAGNOSTIC

Simptomul întâlnit cel mai frecvent la pacienții cu hipertensiune pulmonară este dispneea. Alte simptome frecvente sunt oboseala, angina pectorală (care poate indica ischemie VD), sincopa, presincopa și edemele periferice.

La examinarea fizică se constată de obicei creșterea presiunii venoase jugulare, atenuarea pulsului carotidian și palparea unui impuls produs de VD. Majoritatea pacienților prezintă accentuarea componentei pulmonare a celui de-al doilea zgomot cardiac, zgomot patru de partea dreaptă și insuficiență tricuspidiană (Cap. 9). Cianoza periferică și/sau edemele apar în general în formele avansate de boală.

Investigații paraclinice

(Fig. 40-1) Pe radiografia toracică se observă de obicei dilatația arterelor pulmonare centrale. La nivelul câmpurilor pulmonare este posibilă identificarea unor alte elemente patologice. Electrocardiograma arată devierea la dreapta a axei electrice și hipertrofie VD. La ecocardiografie se observă dilatație a VD și a atriului drept, reducerea dimensiunilor camerei ventriculare stângi (VS) și prezența unui jet de insuficiență tricuspidiană (care poate fi folosit pentru a estima presiunea sistolică în VD). Testele funcționale pulmonare sunt utile pentru a evidenția o afecțiune pulmonară obstructivă asociată, în timp ce tomografia computerizată toracică de înaltă rezoluție este metoda de elecție pentru diagnosticarea bolilor pulmonare restrictive. Există numeroși factori etiologici care conduc la hipertensiune pulmonară asociată cu hipoxemie și scăderea capacității de difuziune a monoxidului de carbon. Scintigrafia de perfuzie pulmonară este aproape întotdeauna anormală la pacienții cu hipertensiune pulmonară secundară unui trombembolism. Însă prezența unor defecte difuze cu distribuție nesegmentară poate fi observată la pacienții cu hipertensiune pulmonară veche, în absența trombembolismului. Analizele de laborator ar trebui să includă dozarea anticorpilor antinucleari și testarea HIV. Deoarece la pacienții cu hipertensiune pulmonară idiopatică există adeseori anomalii tiroidiene, este indicat ca nivelul hormonului stimulator tiroidian să fie determinat periodic.

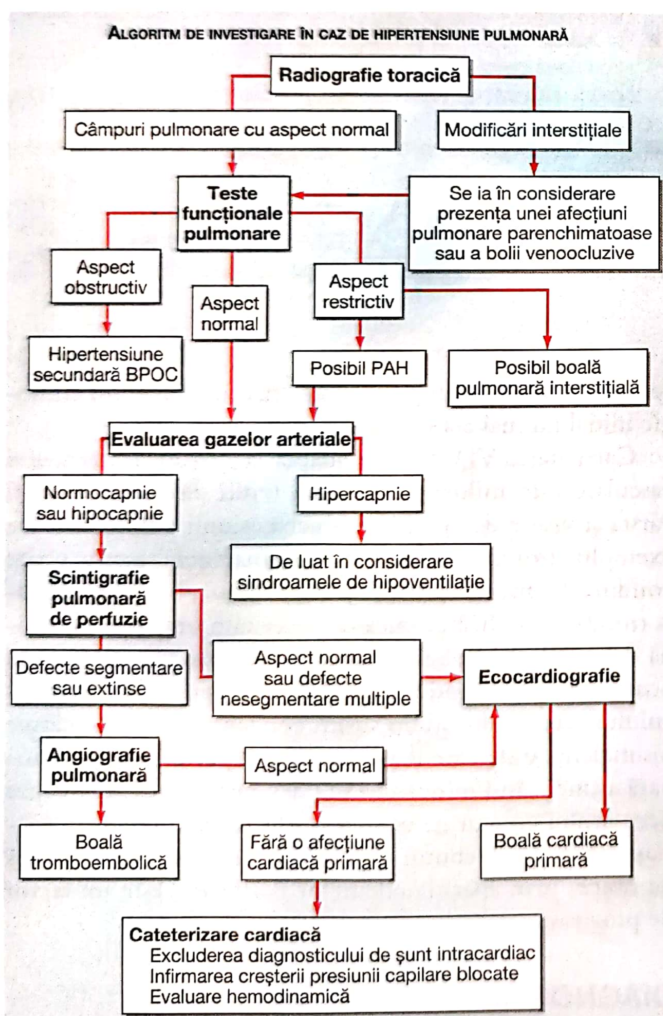


FIGURA 40-1
Algoritm pentru investigarea unui pacient cu hipertensiune pulmonară neexplicată. *(Adaptat cu permisiunea lui Rich.)*

Cateterizarea cardiacă

Această procedură este obligatorie pentru măsurarea exactă a presiunii în artera pulmonară, a debitului cardiac și a presiunii de umplere a VS, precum și pentru excluderea prezenței unui șunt cardiac. Presiunile trebuie măsurate numai la sfârșitul expirației. De asemenea, se recomandă ca în timpul cateterizării cardiac, la pacienții cu hipertensiune arterială pulmonară să se administreze un medicament vasodilatator cu durată scurtă de acțiune, pentru a se determina reactivitatea vascularizației pulmonare (Fig. 40-2). Oxidul nitric (inhalator), adenozina (intravenos) și epoprostenolul (intravenos) par a avea eficacitate comparabilă în ceea ce privește reducerea presiunii arteriale pulmonare. Oxidul nitric se administrează prin inhalare la o concentrație de 10–20 părți per milion. Administrarea de adenozină se începe cu 50 µg/kg/min și se crește la fiecare 2 minute până la apariția efectelor secundare. Epoprostenolul este inițiat la 2 ng/kg/min și crescut ulterior la fiecare 30 de minute până la apariția efectelor secundare. Pacienții care răspund pot fi adeseori tratați cu blocante ale canalelor de calciu și au prognostic mai bun.

HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ PULMONARĂ

Există numeroase cauze de hipertensiune arterială pulmonară (PAH, HTAP) (Tabelul 40-1). Aspectul histopatologic este identic la toți pacienții afectați și include hipertrofia tunicii medii, fibroză intimală excentrică și concentrică, zone de repermeabilizare vasculară prin distrugerea trombilor (cu aspect de rețele fibroase) și leziuni plexiforme.

PATOBIOLOGIE

Substratul apariției hipertensiunii pulmonare este reprezentat de diverse anomalii ale căilor moleculare care reglează activitatea celulelor endoteliale și musculare netede de la nivelul vaselor pulmonare. Acestea includ inhibiția canalelor

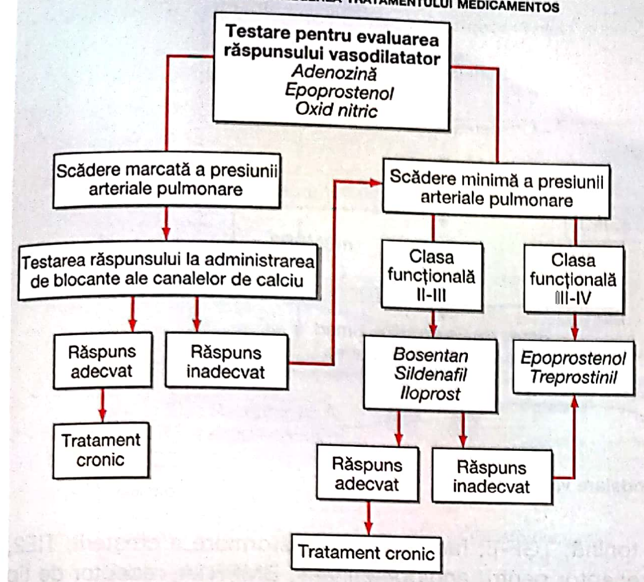


FIGURA 40-2

Algoritm pentru alegerea tratamentului medicamentos optim la un pacient cu hipertensiune arterială pulmonară. Scăderea marcată a presiunii în artera pulmonară în timpul tratamentului vasodilatator este definită ca reducerea presiunii arteriale pulmonare medii (MPAP) cu ≥ 10 mmHg și atingerea unei valori minime a MPAP < 40 mmHg. (*Adaptat cu permisiunea lui S. Rich.*)

de potasiu reglate de voltaj, mutații ale receptorului pentru proteina morfogenă osoasă 2, creșterea captării de serotonină în celulele musculare netede, creșterea expresiei angiopoietinei în celulele musculare netede și depozitarea excesivă a trombinei, asociată cu stările de coagulabilitate crescută. Consecința pare a fi inhibiția apoptozei celulelor musculare netede (a căror proliferare însă continuă) și apariția unor celule endoteliale rezistente la apoptoză, consecința fiind obliterarea lumenului vascular.

HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ PULMONARĂ IDIOPATICĂ

Hipertensiunea arterială pulmonară idiopatică (IPAH; numită în trecut hipertensiune pulmonară primară) este foarte rară, având incidența de două cazuri per milion. Femeile sunt afectate mult mai frecvent decât bărbații, iar majoritatea pacienților sunt diagnosticați în decadele a patra și a cincea de viață, deși intervalul în care boala se poate manifesta este cuprins între perioada de sugar și > 60 de ani.

IPAH familială reprezintă 20% dintre cazurile de IPAH și se caracterizează prin transmitere autozomal dominantă, debut la vârste variabile și penetranță incompletă. Caracteristicile clinice și patologice ale IPAH familială și sporadică sunt identice. Se pare că majoritatea cazurilor de IPAH familială sunt cauzate de mutații germinale heterozigote ale genei care codifică receptorul de tip II al

TABELUL 40-1

CLASIFICAREA CLINICĂ A HIPERTENSIUNII PULMONARE

1. Hipertensiunea arterială pulmonară (PAH)
1.1. PAH idiopatică (IPAH)
1.2. PAH familială (FPAH)
1.3. PAH asociată cu:
1.3.1. Boli vasculare de colagen
1.3.2. Șunturi congenitale între circulația sistemică și cea pulmonară
1.3.3. Hipertensiune portală
1.3.4. Infecție HIV
1.3.5. Medicamente și toxine
1.3.6. Alte boli (afecțiuni tiroidiene, boli de stocare a glicogenului, boală Gaucher, telangiectazie hemoragică ereditară, hemoglobinopatii, boli mieloproliferative, splenectomie)
1.4. Asociată cu leziuni venoase sau capilare semnificative
1.4.1. Boală venoocluzivă pulmonară (PVOD)
1.4.2. Hemangiomatoză capilară pulmonară (PCH)
1.5. Hipertensiune pulmonară persistentă a nou-născutului
2. Hipertensiune pulmonară asociată cu disfuncție cardiacă stângă
2.1. Afectarea atriului stâng sau a ventriculului stâng
2.2. Valvulopatie cardiacă stângă
3. Hipertensiune pulmonară asociată cu boli pulmonare și/sau hipoxemie
3.1. Boală pulmonară obstructivă cronică
3.2. Boală pulmonară interstițială
3.3. Tulburări respiratorii prezente în timpul somnului
3.4. Boli asociate cu hipoventilație alveolară
3.5. Expunere cronică la altitudini înalte
3.6. Tulburări ale dezvoltării
4. Hipertensiune pulmonară secundară unor boli trombotice și/sau embolice cronice
4.1. Obstrucție tromboembolică a segmentelor arteriale pulmonare proximale
4.2. Obstrucție tromboembolică a segmentelor arteriale pulmonare distale
4.3. Embolie pulmonară nontrombotică (fragmente tumorale, paraziți, corpi străini)
5. Diverse
Sarcoidoză, histiocitoză X, limfangiomatoză, comprimarea vaselor pulmonare (adenopatii, formațiuni tumorale, mediastinită fibrozantă)

Sursă: după G. Simonneau et al.: Clinical classification of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 43:S5, 2004.

proteinei morfogene osoase (BMPR II), un membru al superfamiliei factorului β de transformare a creșterii (TGF-β). Superfamilia TGF-β include proteine multifuncționale care inițiază diverse răspunsuri celulare prin atașarea de receptori cu funcție serin/treonin-kinazică și activarea acestora. Penetranța scăzută sugerează că pentru apariția manifestărilor clinice ale bolii este necesară și intervenția altor factori de risc sau prezența altor anomalii. La unii pacienți cu IPAH familială au fost descrise și mutații germinative ale genelor care codifică endoglina și kinaza similară activinei (*activin-like kinase*), acestea fiind asociate cu telangiectazia hemoragică ereditară (HHT) (**Fig. 40-3**).

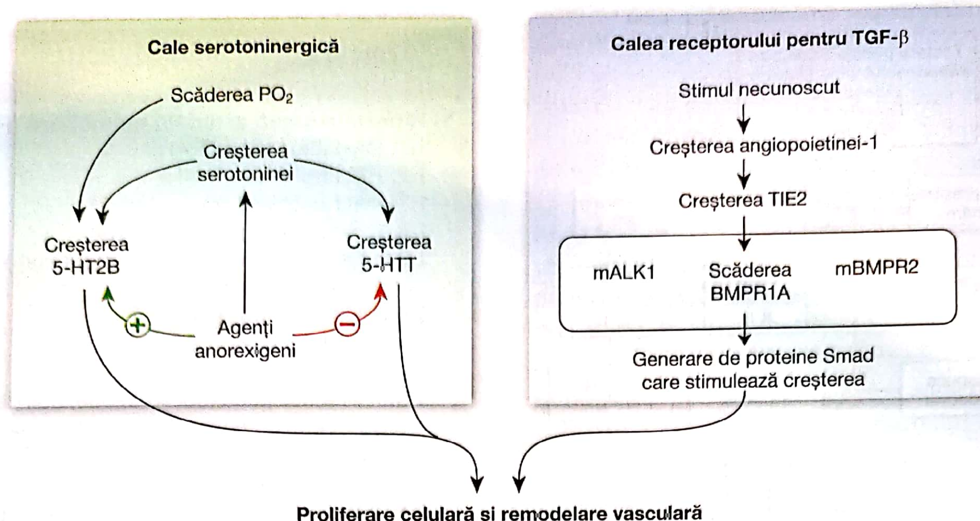


FIGURA 40-3
Căile care conduc la apariția hipertensiunii arteriale pulmonare (PAH). Diverși stimuli externi, cum sunt hipoxia și agenții anorexigeni, pot stimula o cale serotoninergică care acționează în asociere cu stimuli interni generați pe calea receptorului pentru TGF-β și determină apariția PAH. 5-HT2B, receptor pentru serotonină; 5-HTT, transportor pentru serotonină; TGF-β, factor β de transformare a creșterii; TIE2, receptor pentru angiopoietină-1; BMPR1A, receptor de tip 1A pentru proteine morfogene; mBMPR2, formă mutantă a receptorului tip 2 pentru proteine morfogene; mALK1, kinază similară receptorului pentru activină. (*După Farber și Loscalzo, cu permisiune.*)

EVOLUȚIE NATURALĂ

Evoluția naturală a IPAH nu este clar stabilită, iar din cauza faptului că primul simptom este dispneea, care în general debutează progresiv, stabilirea diagnosticului se realizează târziu în cursul bolii. Înainte de apariția tratamentelor actuale au fost raportate supraviețuiri de 2-3 ani din momentul diagnosticului. Un factor de prognostic important rămâne clasa funcțională; pacienții care se încadrează la clasa NYHA IV au supraviețuire mediană <6 luni. Cauza decesului este de obicei insuficiența VD, care se manifestă prin hipoxemie progresivă, tahicardie, hipotensiune și edem.

℞ TRATAMENT: HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ PULMONARĂ

Hipertensiunea arterială pulmonară (PAH) se referă la diverse boli precum PAH idiopatică (IPAH), după cum este prezentat în Tabelul 40-1. Au fost aprobate mai multe tratamente pentru PAH (discutate mai jos), însă fără a se realiza o distincție între diferitele tipuri. Este necesar însă ca medicii să aibă în vedere faptul că eficacitatea și efectele secundare ale acestor medicamente nu sunt identice în toate tipurile de PAH (**Fig. 40-4**). Deoarece presiunea arterială pulmonară crește marcat în timpul efortului, pacienții trebuie avertizați în legătură cu participarea la activități care presupun creșterea stresului fizic. Tratamentul diuretic ameliorează edemele periferice și este util pentru reducerea supraîncărcării de volum a VD în prezența insuficienței tricuspidiene. Se recomandă evaluarea gradului de oxigenare în repaus și în timpul efortului, iar la pacienții cu saturație redusă în O_2 se poate administra oxigen suplimentar pentru atenuarea dispneei și a ischemiei VD. La toți pacienții cu PAH se recomandă tratament anticoagulant, deoarece studii retrospective și prospective au demonstrat că în această situație warfarina crește supraviețuirea. Doza de warfarină se reglează în general astfel încât valoarea INR-ului să fie de 2-3 ori mai mare decât cea normală.

BLOCANTELE CANALELOR DE CALCIU Pacienții care prezintă scăderea marcată a presiunii arteriale pulmonare (definită ca reducerea presiunii arteriale pulmonare medii cu ≥ 10 mmHg și valoarea minimă a presiunii medii < 40 mmHg), ca răspuns la administrarea unor vasodilatatoare cu durată scurtă de acțiune în cursul cateterizării cardiace ar trebui tratați inițial cu blocante ale canalelor de calciu. În mod tipic este necesară administrarea unor doze mari (de exemplu, nifedipină 240 mg/zi sau amlodipină 20 mg/zi). Pacienții care răspund favorabil prezintă de obicei reducerea semnificativă a presiunii arteriale pulmonare și a rezistenței vasculare pulmonare, cu ameliorarea simptomatologiei, involuția hipertrofiei VD și creșterea supraviețuirii (care poate depăși 20 de ani). Însă la tratamentul pe termen lung cu blocante ale canalelor de calciu răspund < 20% dintre pacienți. Aceste medicamente nu ar trebui administrate pacienților neresponsivi, deoarece pot cauza hipotensiune arterială, hipoxemie, tahicardie și agravarea insuficienței cardiace. FDA nu a aprobat acest tip de tratament pentru PAH.

ANTAGONIȘTII RECEPTORILOR PENTRU ENDOTELINĂ *Bosentanul*, un antagonist neselectiv al receptorilor pentru endotelină, este aprobat pentru tratamentul PAH la

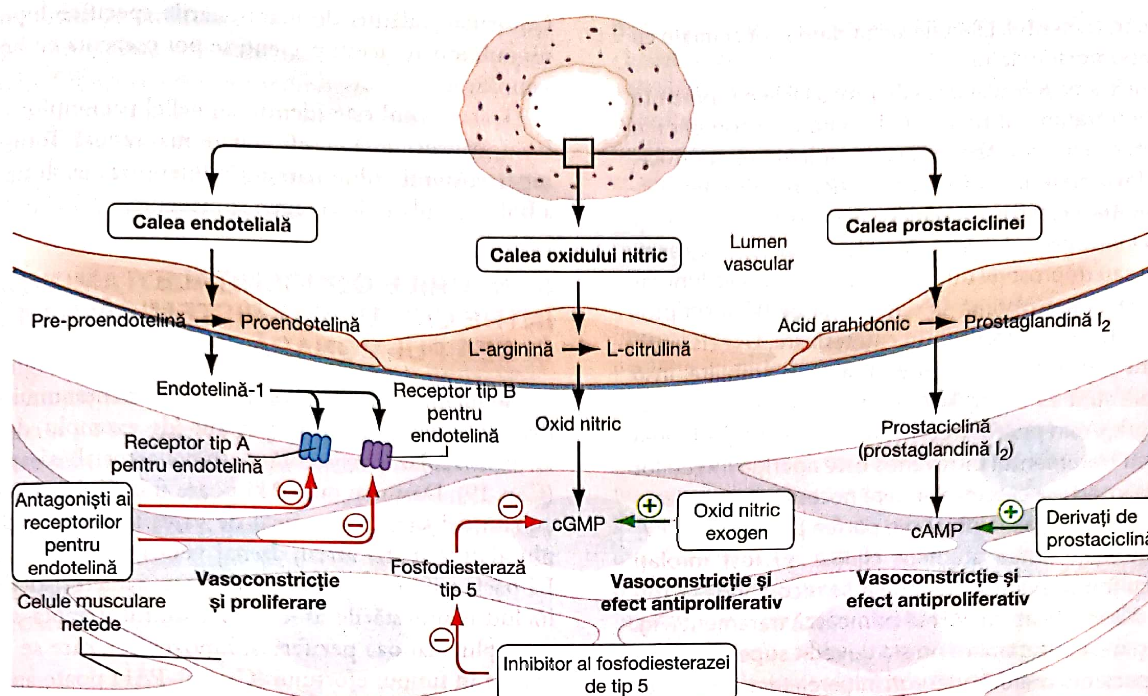


FIGURA 40-4
Tratamentele actuale țintesc multiple căi activate de factori de creștere, care par a fi implicate în patogeneza PAH. Nu se cunoaște dacă blocarea concomitentă a mai multor astfel de căi conduce la rezultate superioare. (*După Humbert et al., cu permisiune.*)

pacienții cu disfuncție cardiacă NYHA clasa III sau IV. Studii clinice randomizate au arătat că bosentanul ameliorează simptomatologia și toleranța la efort (obiectivată prin creșterea distanței parcurse în 6 minute). Doza inițială este 62,5 mg x 2/zi în prima lună, iar ulterior se crește la 125 mg x 2/zi. Din cauza incidenței ridicate a tulburărilor funcționale hepatice, în principal creșterea transaminazelor, se recomandă ca funcția hepatică să fie monitorizată lunar pe toată durata tratamentului. Bosetanul este contraindicat la pacienții care fac tratament cu ciclosporină sau gliburid.

INHIBITORII DE 5-FOSFODIESTERAZĂ *Sildenafil*, un inhibitor de 5-fosfodiesterază, este aprobat pentru tratamentul PAH la pacienți cu insuficiență cardiacă NYHA II sau III. Enzima 5-fosfodiesterază hidrolizează GMP ciclic în celulele musculare netede de la nivelul vaselor pulmonare, acesta fiind mediatorul prin intermediul căruia oxidul nitric reduce presiunea pulmonară și inhibă creșterea vasculară. Studii clinice randomizate au dovedit că sildenafilul ameliorează simptomele și toleranța la efort când se administrează pacienților cu PAH. Doza recomandată este 20 mg x 3/zi. Cel mai frecvent efect secundar este cefaleea. Medicamentul nu ar trebui administrat pacienților care primesc nitrați.

PROSTACICLINELE *Iloprost*, un analog de prostaciclină, este aprobat pentru tratamentul inhalator al pacienților cu PAH și insuficiență cardiacă NYHA III sau IV. S-a dovedit că acest agent ameliorează simptomatologia și toleranța la efort. Doza poate fi 2,5 sau 5 μg la o administrare. Administrarea se face utilizând un sistem specific de nebulizare. Cele mai frecvente reacții adverse sunt înroșirea tegumentelor și tusea. Din cauza timpului de înjumătățire foarte mic (< 30 de minute), este recomandată administrarea tratamentelor la intervale de aproximativ 2 ore.

Epoprostenolul este aprobat pentru tratamentul PAH la pacienți cu insuficiență cardiacă NYHA III sau IV. Studiile clinice au demonstrat ameliorarea simptomelor, mărirea toleranței la efort și creșterea supraviețuirii, chiar dacă la testul de provocare nu se înregistrează un răspuns hemodinamic acut. Medicamentul se administrează intravenos și necesită montarea unui cateter venos central permanent și infuzie folosind o pompă ambulatorie de perfuzie. Efectele secundare includ înroșirea tegumentului, durere maxilară și diaree, fiind în general bine tolerate de pacienți.

Treprostinil, un analog al epoprostenolului, este aprobat pentru pacienții cu PAH și insuficiență cardiacă NYHA II-IV. Acest medicament are timp de înjumătățire mai lung decât epoprostenolul (4 ore), este stabil la temperatura camerei și se poate administra intravenos sau subcutanat folosind o mică pompă de perfuzie care a fost creată inițial pentru tratamentul cu insulină. Studiile clinice au evidențiat ameliorarea simptomelor și a capacității de efort. Principala problemă în cazul administrării subcutanate este durerea locală la locul injectării, care i-a determinat pe mulți pacienți să

întrerupă tratamentul. Efectele secundare sunt similare cu cele ale epoprostenolului.

Administrarea intravenoasă de prostacicline reprezintă cel mai bun tratament pentru PAH, fiind adeseori eficace la pacienți care nu au răspuns la alte variante terapeutice. Efectele favorabile includ vasodilatație, inhibiție plachetară, inhibiția creșterii musculaturii netede vasculare și creșterea inotropismului. Stabilirea dozei adecvate de epoprostenol sau treprostinil durează în general câteva luni, iar eficacitatea clinică optimă se determină pe baza simptomelor, a testelor de efort și prin cateterizare. Dozele optime pentru aceste medicamente nu au fost stabilite, însă cele uzuale sunt 25-40 ng/kg/min pentru epoprostenol și 50-100 ng/kg/min pentru treprostinil. Principala problemă asociată cu tratamentul intravenos este apariția infecțiilor la locul de inserție a cateterului, care necesită monitorizare atentă și eforturi suplimentare din partea pacientului.

Deși în majoritatea studiilor clinice au fost înrolați pacienți cu forme avansate de boală, se recomandă ca toți pacienții diagnosticați cu PAH să primească tratament (Fig. 40-2). Deși niciun tratament nu s-a dovedit superior în prima linie, pacienții preferă adeseori inițierea terapiei cu medicamente care se administrează oral sau prin inhalare. În studiile cu bosentan, sildenafil și iloprost, beneficiul clinic maxim apare de obicei în primele 2 luni de tratament. Dacă starea generală nu se ameliorează, tratamentul ar trebui întrerupt și ar trebui inițiată o altă terapie. La fel de important este faptul că amânarea administrării unui tratament mai eficace poate conduce la progresia bolii, care astfel devine mai puțin responsivă. Folosirea acestor medicamente în diferite combinații a devenit populară, însă nu există studii clinice care să demonstreze o eficacitate sporită.

TRANSPLANTUL PULMONAR Transplantul pulmonar este luat în considerare la pacienții care sub tratament intravenos cu prostaciclină continuă să prezinte insuficiență cardiacă dreaptă. Au fost obținute rezultate acceptabile prin transplant cord-pulmon, transplant pulmonar bilateral sau al unui singur plămân. Alegerea procedurii este adeseori influențată de disponibilitatea donatorilor.

BOLI ASOCIATE CU HIPERTENSIUNEA PULMONARĂ

BOLI VASCULARE DE COLAGEN

Toate bolile vasculare de colagen pot fi asociate cu PAH. Această complicație este frecventă în sindromul CREST (calcinoză, fenomen Raynaud, afectare esofagiană, sclerodactilie, telangiectazii) și în sclerodermie, afectând mai rar pacienții cu lupus eritematos sistemic, sindrom Sjögren, dermatomiozită, polimiozită și artrită reumatoidă. De obicei pacienții prezintă și un grad variabil de fibroză pulmonară interstițială, chiar dacă aceasta nu este obiectivată de radiografiile toracice, CT și testele funcționale pulmonare. Ca urmare, alături de manifestările specifice hipertensiunii pulmonare, acești pacienți se pot prezenta cu hipoxemie semnificativă clinic.

Tratamentul este identic cu cel al pacienților cu IPAH (vezi mai sus), însă cu eficacitate mai redusă. Totuși, terapia hipertensiunii pulmonare nu influențează evoluția naturală a bolii vasculare de colagen subiacente.

ȘUNTURILE CONGENITALE ÎNTRE CIRCULAȚIA SISTEMICĂ ȘI CEA PULMONARĂ

Se întâmplă frecvent ca în cazul prezenței unui șunt cardiac post-tricuspidian important (de exemplu, defect septal ventricular, persistență de canal arterial) să apară PAH (Cap. 19). Deși mai rar, PAH poate fi întâlnită și la pacienții cu șunturi situate proximal de valva tricuspidă (de exemplu, defect septal atrial, drenaj venos pulmonar anormal). La pacienții cu șunturi necorectate, caracteristicile clinice includ manifestările asociate cu șuntul dreapta-stânga (de exemplu, cianoză periferică, hipoxemie), care se agravează marcat în timpul efortului (Cap. 6). PAH poate apărea după mai mulți ani sau chiar decade de la corectarea chirurgicală a acestor leziuni, iar în aceste cazuri nu se constată prezența unui șunt dreapta-stânga asociat. Pacienții au manifestări similare cu cele întâlnite în caz de IPAH, dar supraviețuirea pe termen lung este ceva mai bună. Tratamentele sunt similare cu cele utilizate pentru IPAH.

HIPERTENSIUNEA PORTALĂ

Hipertensiunea portală se asociază cu PAH, însă mecanismul de apariție este necunoscut. La pacienții cu ciroză avansată pot fi întâlnite manifestări cauzate de debitul cardiac crescut, asociate cu modificări produse de hipertensiunea pulmonară și insuficiența VD. Ca urmare, debitul cardiac normal poate indica disfuncție marcată a VD. Etiologia ascitei este greu de stabilit, putând avea origine cardiacă sau hepatică. La pacienții cu hipertensiune pulmonară ușoară care răspund adecvat la epoprostenol se poate efectua cu succes transplantul hepatic, în urma căruia boala vasculară pulmonară se ameliorează.

AGENȚII ANOREXIGENI

A fost stabilită o relație cauzală între expunerea la diverși agenți anorexigeni (de exemplu, aminorex, fenfluramine) și apariția PAH. Adeseori, hipertensiunea pulmonară apare după mai mulți ani de la ultima expunere. Caracteristicile clinice sunt identice cu cele ale IPAH, însă pacienții răspund mai puțin la tratament și au prognostic mai rezervat.

BOALA VENOOCLUZIVĂ PULMONARĂ

Boala venoocluzivă pulmonară este o entitate patologică rară și distinctă, prezentă la < 10% dintre pacienții cu hipertensiune pulmonară neexplicată. Caracteristicile histologice

sunt reprezentate de proliferare intimală și fibroza venelor și a venulelor intrapulmonare, care ocazional afectează și patul arteriolar. Obstrucția venelor pulmonare explică valoarea crescută a presiunii capilare pulmonare blocate, observată la pacienții cu forme avansate ale bolii. Acești pacienți dezvoltă dispnee similară cu cea din insuficiența VS. Pentru această boală nu există un tratament specific.

HEMANGIOMATOZA CAPILARĂ PULMONARĂ

Hemangiomatoza capilară pulmonară este o formă foarte rară de hipertensiune pulmonară. Din punct de vedere histologic se caracterizează prin prezența de vase sangvine cu perete subțire care infiltrează interstițiul pulmonar și pereții arterelor și ai venelor pulmonare. Manifestările sunt în general produse de PAH, asociate adeseori cu hemoptizie. Diagnosticul se poate stabili prin angiografie pulmonară. Evoluția clinică este spre deteriorare progresivă și deces. Nu există tratament specific.

HIPERTENSIUNEA VENOASĂ PULMONARĂ

Hipertensiunea venoasă pulmonară apare din cauza creșterii rezistenței la drenajul venos pulmonar. Se asociază adeseori cu disfuncție diastolică a ventriculului stâng, boli care afectează pericardul sau valvele aortică sau mitrală, sau afecțiuni rare precum cor triatriatum, mixom atrial stâng, compresie extrinsecă a venelor pulmonare centrale secundară mediastinitei fibrozante și boală venoocluzivă pulmonară. Hipertensiunea venoasă pulmonară afectează venele și venulele pulmonare, determinând arterializarea laminei elastice externe, hipertrofia tunicii medii și fibroză intimală focală excentrică. Leziunile microcirculației includ congestie capilară, edem alveolar focal și dilatarea limfaticelor interstițiale. Deși aceste leziuni sunt potențial reversibile, după corectarea cauzei pot trece mai mulți ani până la involuție completă. La unii pacienți, hipertensiunea venoasă pulmonară declanșează vasoconstricție reactivă a patului arterial pulmonar și produce modificări proliferative ale intimei și ale mediei, urmate de creșterea severă a presiunii arteriale pulmonare. Aspectul clinic este înșelător, lăsând impresia că există două procese patologice distincte care evoluează simultan. Stabilirea diagnosticului corect este foarte importantă, deoarece tratamentele eficace pentru PAH determină agravarea stării pacienților cu hipertensiune venoasă pulmonară.

DISFUNCȚIA DIASTOLICĂ A VENTRICULULUI STÂNG

Hipertensiunea pulmonară apărută secundar disfuncției diastolice a ventriculului stâng este frecventă, însă adeseori rămâne nediagnosticată (Cap. 17). Poate fi sau nu asociată cu insuficiență ventriculară stângă sistolică. Cele mai frecvente cauze sunt cardiopatia hipertensivă, cardiopatia ischemică sau scăderea complianței VS din cauza senescenței, a diabetului zaharat, a obezității sau a hipoxemiei. Pacienții prezintă ortopnee și dispnee paroxistică nocturnă. Starea multor pacienți se ameliorează considerabil în urma reducerii presiunii telediastolice ventriculare stângi.

BOALA VALVULARĂ MITRALĂ

Stenoza mitrală și insuficiența mitrală reprezintă cauze importante de hipertensiune pulmonară (Cap. 20). Acești pacienți manifestă adeseori vasoconstricție pulmonară reactivă, cu creșterea marcată a presiunii arteriale pulmonare. De obicei ecocardiografia evidențiază anomalii, precum îngroșarea și reducerea mobilității cuspelor valvulare mitrale, sau insuficiență mitrală severă (evidențiată prin metoda Doppler, Cap. 12). Identificarea în timpul cateterizării cardiace a unui gradient de presiune între presiunea capilară pulmonară blocată și presiunea telediastolică din ventriculul stâng este diagnostică pentru stenoza mitrală.

La pacienții cu stenoză mitrală, repararea chirurgicală a valvei mitrale sau valvuloplastia mitrală cu balon determină reducerea presiunii arteriale pulmonare și a rezistenței vasculare pulmonare. La pacienții cu insuficiență mitrală ameliorarea postoperatorie nu este, totuși, la fel de spectaculoasă, din cauza creșterii persistente a presiunii telediastolice VS.

HIPERTENSIUNEA PULMONARĂ ASOCIATĂ CU BOLI PULMONARE ȘI HIPOXEMIE

Vasoconstricția pulmonară hipoxică apare din cauza modificării stării redox a grupărilor sulfhidril membranare, care conduce la inhibiția curenților de potasiu și la depolarizarea membranelor celulelor musculare netede vasculare pulmonare. Vasoconstricția pulmonară hipoxică este mediată de creșterea influxului de calciu în celulele musculare netede vasculare. Remodelarea vaselor pulmonare ca răspuns la hipoxia cronică este mediată și de reducerea producției de oxid nitric, creșterea nivelului de endotelină 1 și amplificarea producției de factor de creștere derivat din plachete, factor de creștere al endoteliului vascular și angiotensină 2. Hipoxia cronică determină hipertrofia tunicii musculare a arteriolelor, însă are efecte intimale minime. Când apar izolat, aceste modificări sunt potențial reversibile.

Deși hipoxia cronică este o cauză certă de hipertensiune pulmonară, aceasta conduce rareori la creșterea presiunii arteriale pulmonare > 50 mmHg. Este caracteristică prezența policitemiei apărute ca răspuns la hipoxemie. Hipoxia poate apărea concomitent cu alte cauze de hipertensiune pulmonară, situație în care modificările vasculare sunt mai extinse. În general, hipoxia agravează suplimentar starea clinică a pacienților. Cei cu hipoxie cronică și creștere marcată a presiunii pulmonare ar trebui evaluați pentru identificarea altor cauze de hipertensiune pulmonară.

BOALA PULMONARĂ OBSTRUCTIVĂ CRONICĂ

Boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC) se asociază în stadiile avansate cu hipertensiune pulmonară ușoară. Hipertensiunea pulmonară a fost atribuită multor factori, cum ar fi vasoconstricția pulmonară hipoxică, acidoza, hipercapnia, efectele mecanice ale volumului pulmonar crescut asupra vaselor pulmonare, distrugerea unor vase pulmonare mici sau prezența leziunilor pulmonare emfizematoase.

Apariția hipertensiunii pulmonare la pacienții cu BPOC este un factor de prognostic negativ. Singurul tratament eficace este administrarea de oxigen suplimentar. Mai multe studii clinice ample au arătat că oxigenoterapia continuă ameliorează parțial vasoconstricția pulmonară, atenuează ischemia cronică sistemică și pulmonară și crește supraviețuirea. Tratamentul pe termen lung cu oxigen este indicat dacă PO_2 de repaus rămâne < 55 mmHg.

BOALA INTERSTIȚIALĂ PULMONARĂ

Hipertensiunea pulmonară cauzată de afectarea interstițială este adeseori secundară obliterării patului vascular pulmonar prin distrugere și fibroză tisulară. În plus, la severitatea bolii contribuie hipoxemia și vasculopatia pulmonară. Boala interstițială pulmonară se asociază adeseori cu boli vasculare de colagen. Numeroși pacienți au fibroză pulmonară de etiologie neprecizată. De obicei persoanele afectate au peste 50 de ani și raportează debutul progresiv al dispneei și al tusei, în decurs de mai multe luni sau ani. Presiunea arterială pulmonară medie depășește rareori 40 mmHg. Niciunul dintre tratamentele create pentru PAH nu este eficace la acești pacienți, iar folosirea lor conduce la agravarea hipoxemiei.

TULBURĂRILE RESPIRATORII PREZENTE ÎN TIMPUL SOMNULUI

Incidența hipertensiunii pulmonare la pacienții cu *apnee de somn obstructivă* (o afecțiune frecventă) pare a fi < 20%, iar în general forma bolii este ușoară. Unii pacienți prezintă însă hipertensiune pulmonară severă, care poate avea legătură sau nu cu apneea de somn. Se recomandă ca PAH și apneea de somn să fie tratate ca afecțiuni coexistente.

HIPOVENTILAȚIA ALVEOLARĂ

Hipertensiunea pulmonară poate apărea la pacienții cu hipoventilație cronică și hipoxie secundară deformărilor toracovertebrale. Simptomele sunt lent progresive și cauzate de hipoxemie. La cei cu boli avansate este eficace ventilația intermitentă cu presiune pozitivă și administrarea de oxigen suplimentar.

Hipertensiunea pulmonară secundară hipoxemiei a fost raportată la pacienți cu boli neuromusculare (din cauza slăbiciunii mușchilor respiratori) sau cu paralizie diafragmatică (apărută în general după traumatisme ale nervului frenic). Paralizia diafragmatică bilaterală netraumatică poate rămâne nediagnosticată până în momentul apariției insuficienței respiratorii sau a hipertensiunii pulmonare.

HIPERTENSIUNEA PULMONARĂ CAUZATĂ DE BOALA TROMBOEMBOLICĂ

HIPERTENSIUNEA PULMONARĂ CRONICĂ TROMBOEMBOLICĂ

Pacienții tratați corect pentru trombembolie pulmonară acută cu heparină intravenos și warfarină oral pe termen lung nu dezvoltă de obicei hipertensiune pulmonară cronică. Însă uneori procesul de fibrinoliză a embolilor este afectat, ceea ce conduce la organizarea acestora și recanalizare incompletă, cu apariția obstrucției cronice a patului vascular pulmonar. Hipertensiunea pulmonară cronică tromboembolică este o entitate bine caracterizată, care adeseori simulează PAH. La mulți pacienți episodul tromboembolic inițial a fost nediagnosticat sau netratat. Mulți dintre aceștia au afecțiuni asociate care produc trombofilie, cum ar fi sindromul anticoagulantului lupic/anticorpilor anticardiolipină, mutații ale genei protrombinei sau prezența factorului V Leyden.

Diagnostic

Examinarea fizică este caracteristică pentru prezența hipertensiunii pulmonare, dar uneori pot fi detectate zgomote anormale la nivel pulmonar, produse de fluxul sangvin care străbate segmente vasculare parțial obstruate. Scintigrafia pulmonară de perfuzie sau tomografia computerizată spirală cu substanță de contrast arată de obicei prezența a numeroase trombembolii. Totuși, pentru a stabili exact localizarea și extensia proximală a leziunilor, deci potențialul de operabilitate, este necesară efectuarea angiografiei pulmonare.

Rx Tratament: HIPERTENSIUNEA PULMONARĂ CRONICĂ TROMBOEMBOLICĂ

Tratamentul chirurgical recomandat la pacienții cu trombi accesibili este tromboendarterectomia pulmonară. Mortalitatea operatorie este relativ ridicată, atingând aproximativ 12% în centrele cu experiență. La cei care supraviețuiesc, dacă operația reușește, se poate aștepta ameliorarea stării generale și a toleranței la efort. Este obligatorie inițierea și continuarea pentru tot restul vieții a tratamentului anticoagulant, în acest scop folosindu-se warfarina. La pacienții cu hipertensiune pulmonară cronică tromboembolică tratamentul prin tromboliză este rareori eficace și crește riscul de sângerare.

SICLEMIA

Siclemia se asociază cu numeroase manifestări clinice, cele cardiovasculare (inclusiv hipertensiunea pulmonară) fiind evidente. Etiologia este multifactorială și include hemoliză, biodisponibilitate redusă a oxidului nitric, hipoxemie, trombembolie, creșterea cronică a debitului cardiac și hepatopatie cronică. Indiferent de mecanism (sau mecanisme), prezența hipertensiunii pulmonare la pacienții cu siclemie se asociază cu creșterea morbidității și a mortalității. Intensificarea tratamentului specific pentru siclemie pare a reduce morbiditatea. Folosirea medicamentelor pentru terapia hipertensiunii pulmonare este în curs de evaluare, eficacitatea acestora fiind în prezent necunoscută.

ALTE BOLI CARE AFECTEAZĂ ÎN MOD DIRECT VASCULARIZAȚIA PULMONARĂ

SARCOIDOZA

Sarcoidoza poate produce hipertensiune pulmonară severă prin leziuni cronice extinse de tip fibrochistic ale plămânilor sau prin afectare cardiovasculară directă. Ca urmare, pacienții cu sarcoidoză care prezintă dispnee progresivă și manifestări de hipertensiune pulmonară ar trebui evaluați extensiv. Există un subgrup de pacienți cu sarcoidoză la care se consideră că hipertensiunea pulmonară severă este cauzată de afectarea directă a vaselor pulmonare. Mulți dintre acești pacienți răspund favorabil la tratamentul intravenos cu epoprostenol.

SCHISTOSOMIAZA



Deși este extrem de rară în America de Nord, pe plan mondial schistosomiaza este cea mai frecventă cauză de hipertensiune pulmonară. Apariția hipertensiunii pulmonare se realizează în contextul afectării hepatice și splenice și al hipertensiunii portale. Ouăle parazitului pot emboliza de la ficat la nivel pulmonar, unde produc o reacție vasculară pulmonară inflamatorie și modificări cronice. Diagnosticul se confirmă prin identificarea ouălor de paraziți în urina sau materiile fecale ale pacienților simptomatici (care poate fi dificilă). La acești pacienți, eficacitatea tratamentelor pentru hipertensiunea pulmonară este necunoscută.

INFECȚIA CU HIV

Mecanismul prin care infecția cu HIV produce hipertensiune pulmonară nu a fost încă identificat. Deși infecția cu HIV conduce rareori la hipertensiune pulmonară, creșterea marcată a prevalenței acestei infecții pe plan mondial ar putea avea un impact semnificativ asupra incidenței asocierii acestor entități patologice. Metodele de evaluare și tratamentele sunt similare cu cele pentru IPAH. Tratamentul infecției cu HIV nu pare să afecteze severitatea sau evoluția naturală a hipertensiunii pulmonare asociate.

BIBLIOGRAFIE

CONDLIFFE R.: Connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension in the modern treatment era. *Am J Respir Crit Care Med* 179:151, 2009.

DILLER G. P., GATZOULIS M. A.: Pulmonary vascular disease in adults with congenital heart disease. *Circulation* 115:1039, 2007.

FARBER H. W., LOSCALZO J.: Pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 351:1655, 2004.

GALIE N., RUBIN L. J. (eds): Pulmonary arterial hypertension. Epidemiology, pathobiology, assessment and therapy. *J Amer Coll Cardiol* 43: supplement S, 2004.

HUMBERT M. et al.: Treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 351:1425, 2004.

MACCHIA A.: A meta-analysis of trials of pulmonary hypertension: A clinical condition looking for drugs and research methodology. *Am Heart J* 153:1037, 2007.

MCLAUGHLIN V. V.: ACCF/AHA Expert consensus document on pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 53:1573, 2009.

PENALOZA D., ARIAS-STELLA J.: The heart and pulmonary circulation at high altitudes: Healthy highlanders and chronic mountain sickness. *Circulation* 115:1132, 2007.

RABINOVITCH M.: Molecular pathogenesis of pulmonary arterial hypertension. *J Clin Invest* 118:2372, 2008.

RAVIPATI G. et al.: Type 5 phosphodiesterase inhibitors in the treatment of erectile dysfunction and cardiovascular disease. Cardiol Rev 15:76, 2007.

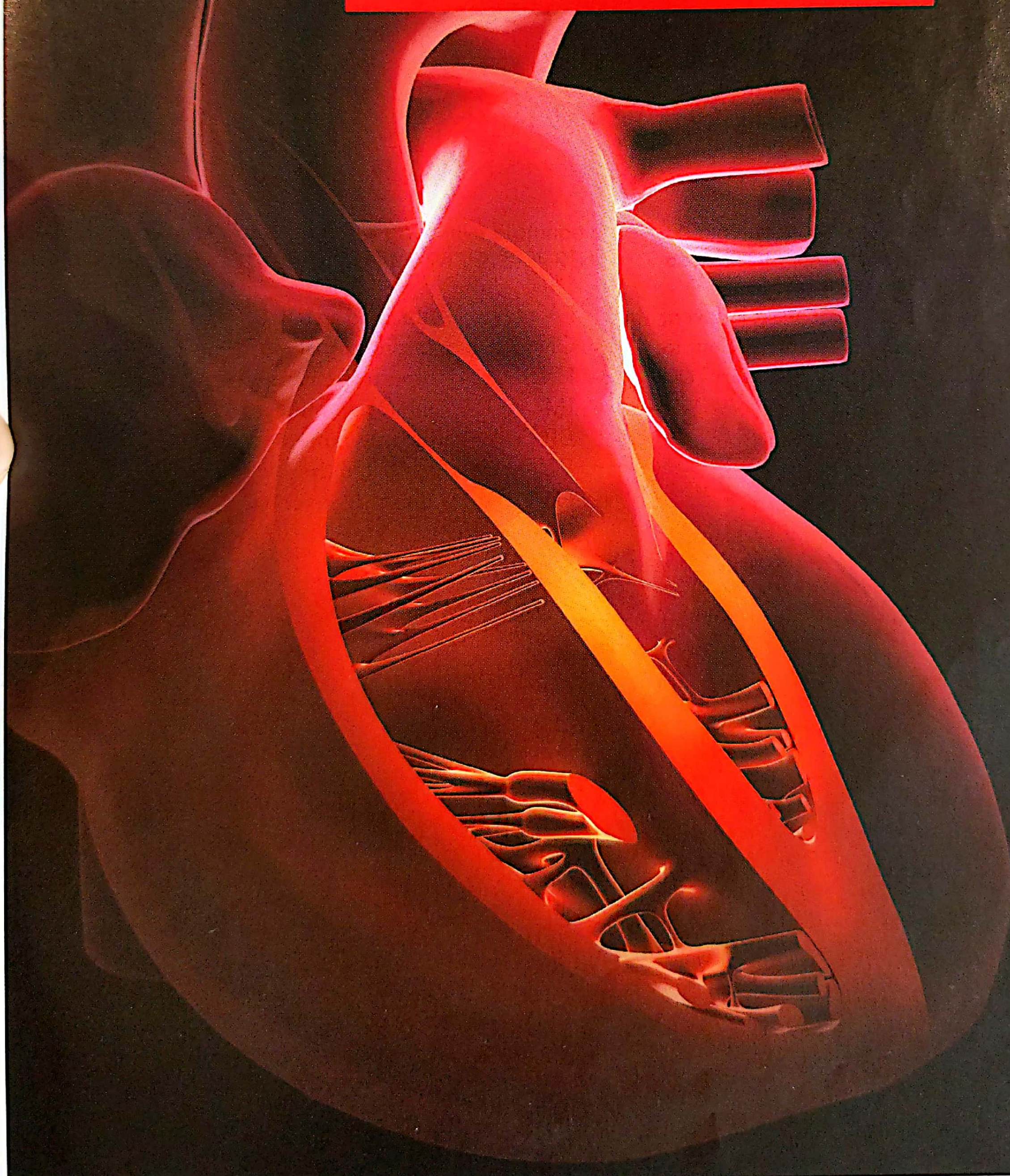
RICH S., MCLAUGHLIN V. V.: Pulmonary hypertension, in *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*, 8th ed, P. Libby et al. (eds). Philadelphia, Elsevier Saunders, 2008.

RICHTER A. et al.: Impaired transforming growth factor-beta signaling in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 170:1340, 2004.

SITBON O. et al.: Long term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 111:3105, 2005.

SECȚIUNEA A VI-A

ATLAS CARDIOVASCULAR



CAPITOLUL 41

ATLAS DE ELECTROCARDIOGRAFIE

Ary L. Goldberger

Electrocardiogramele (ECG) din acest capitol sunt prezentate în completarea celor din capitolul 11.

Toate figurile sunt preluate de la ECG Wave-Maven, Copyright 2003, Beth Israel Deaconess Medical Center, disponibile pe http://ecg.bidmc.harvard.edu. Numărul cazului este trecut în paranteză.

În acest capitol sunt utilizate următoarele prescurtări:

FA	fibrilaţie atrială
CMH	cardiomiopatie hipertrofică
HVS	hipertrofie ventriculară stângă
IM	infarct de miocard
BRD	bloc de ramură dreaptă
VR	ventricul drept
HVD	hipertrofie ventriculară dreaptă

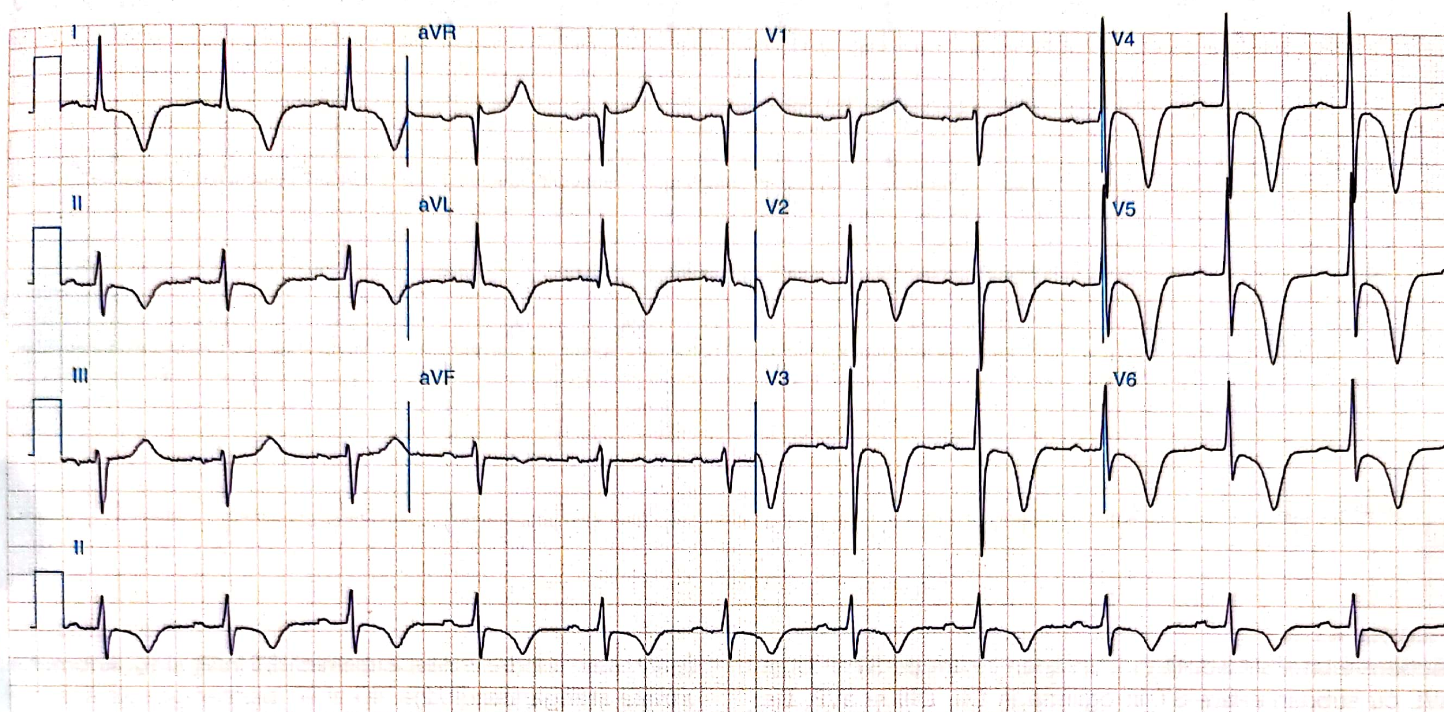


FIGURA 41-1

Ischemie de perete anterior (unde T negative profunde și subdenivelarea segmentului S-T în derivațiile I, aVL, V_3-V_6) la un pacient cu **hipertrofie ventriculară stângă** (voltaj crescut în V_2-V_5) (cazul 11).

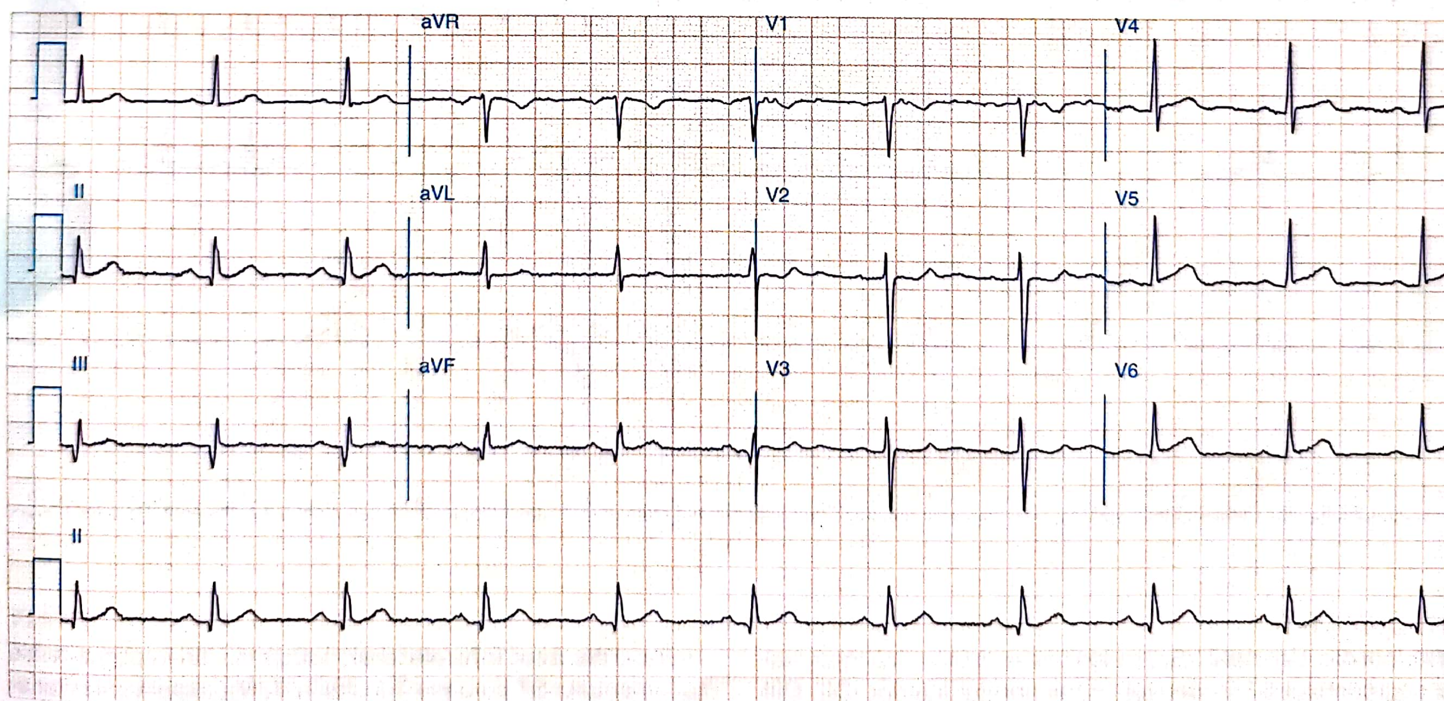


FIGURA 41-2

Ischemie acută de perete anterolateral cu supradenivelare de ST în V_4-V_6. Probabil infarct miocardic inferior vechi, cu unde Q în derivațiile II, III și aVF (cazul 39).

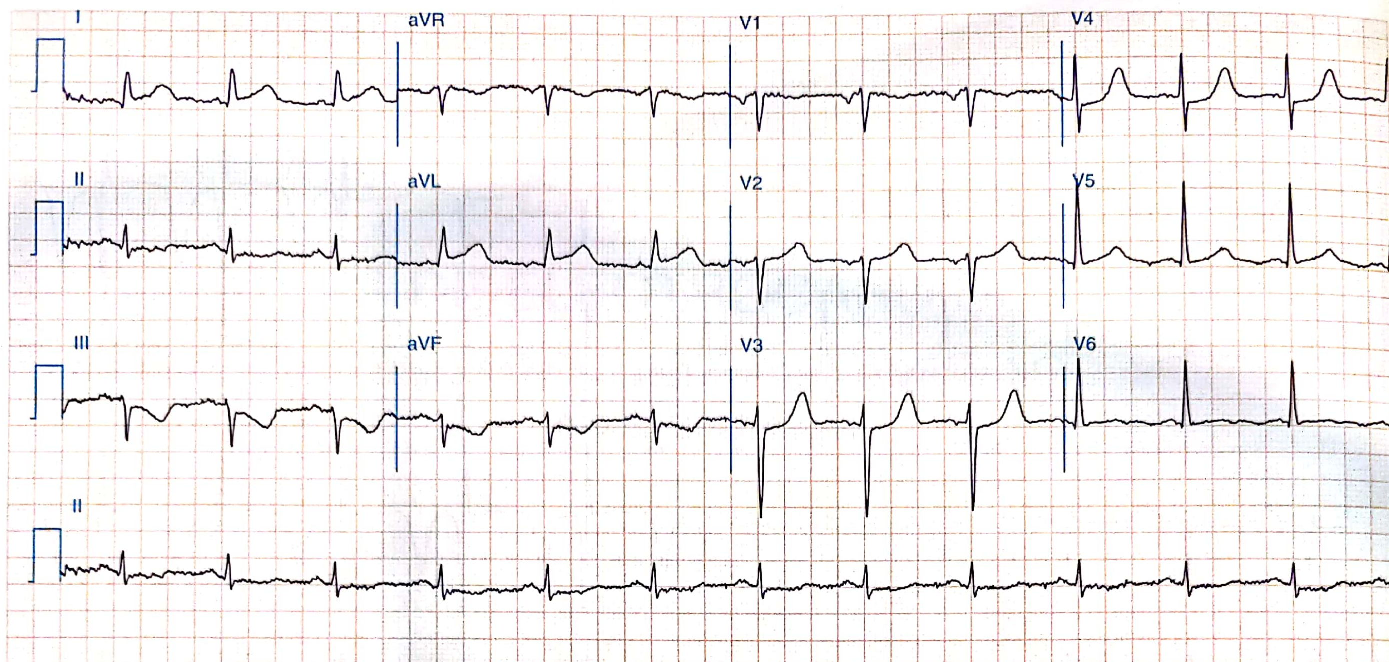


FIGURA 41-3

Ischemie laterală acută cu supradenivelare de ST în DI și aVL cu subdenivelare ST în oglindă în DII, DIII și aVF. De asemenea, subdenivelare ischemică ST în V_3 și V_4. **Anomalie atrială stângă** (cazul 72).

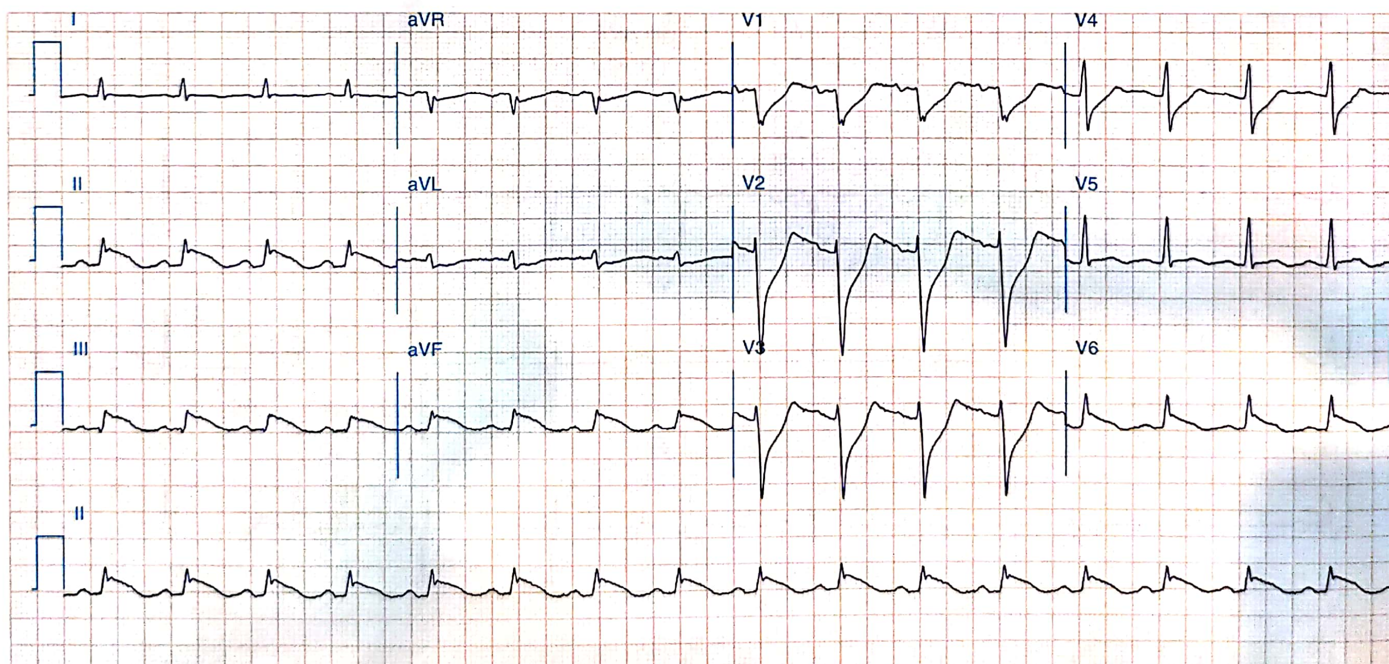


FIGURA 41-4

Tahicardie sinusală. Supradenivelare ischemică marcată a segmentului ST în derivațiile membrului inferior (DII, DIII și aVF) și laterale (V_6), aspect sugestiv pentru un **infarct miocardic acut inferolateral**; subdenivelări importante ale segmentului ST cu unde T înalte în V_1-V_4, aspect caracteristic pentru **IM acut posterior** (cazul 208).

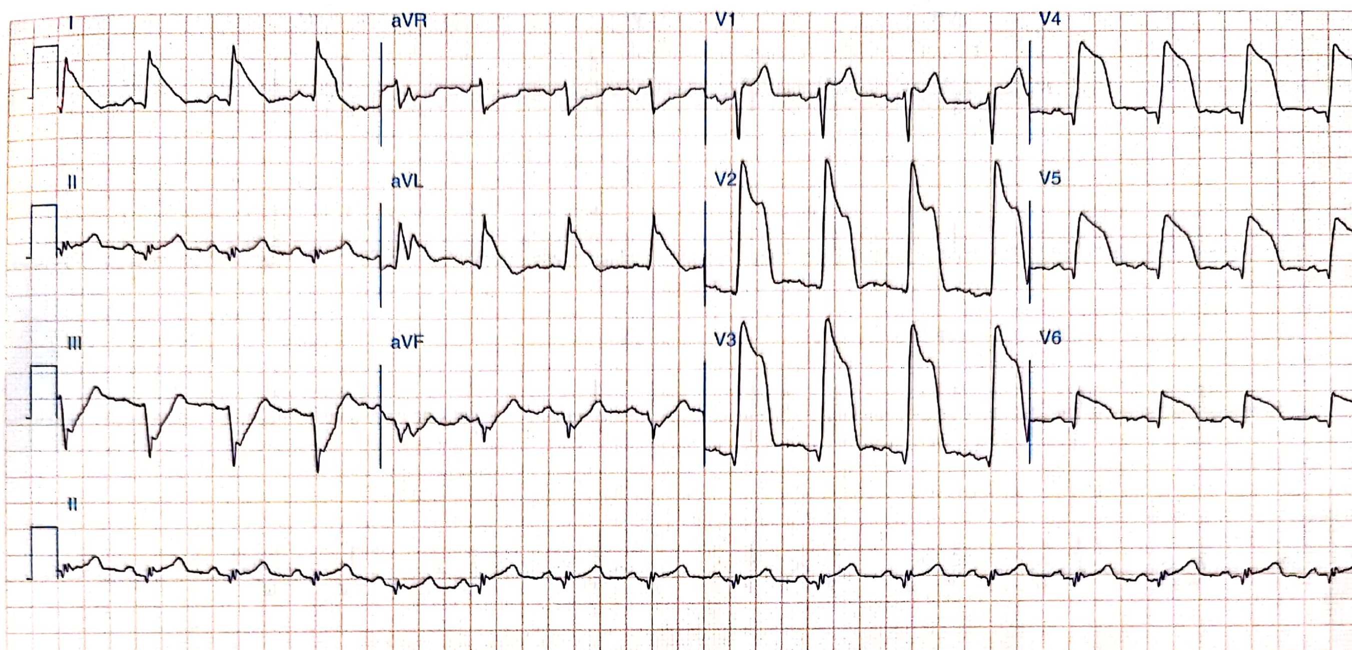


FIGURA 41-5
Infarct miocardic acut cu supradenivelare marcată a segmentului ST în DI, aVL, V_1-V_6 și unde q în V_3-V_6. Subdenivelări în oglindă ale segmentului ST în DIII și aVF (cazul 37).

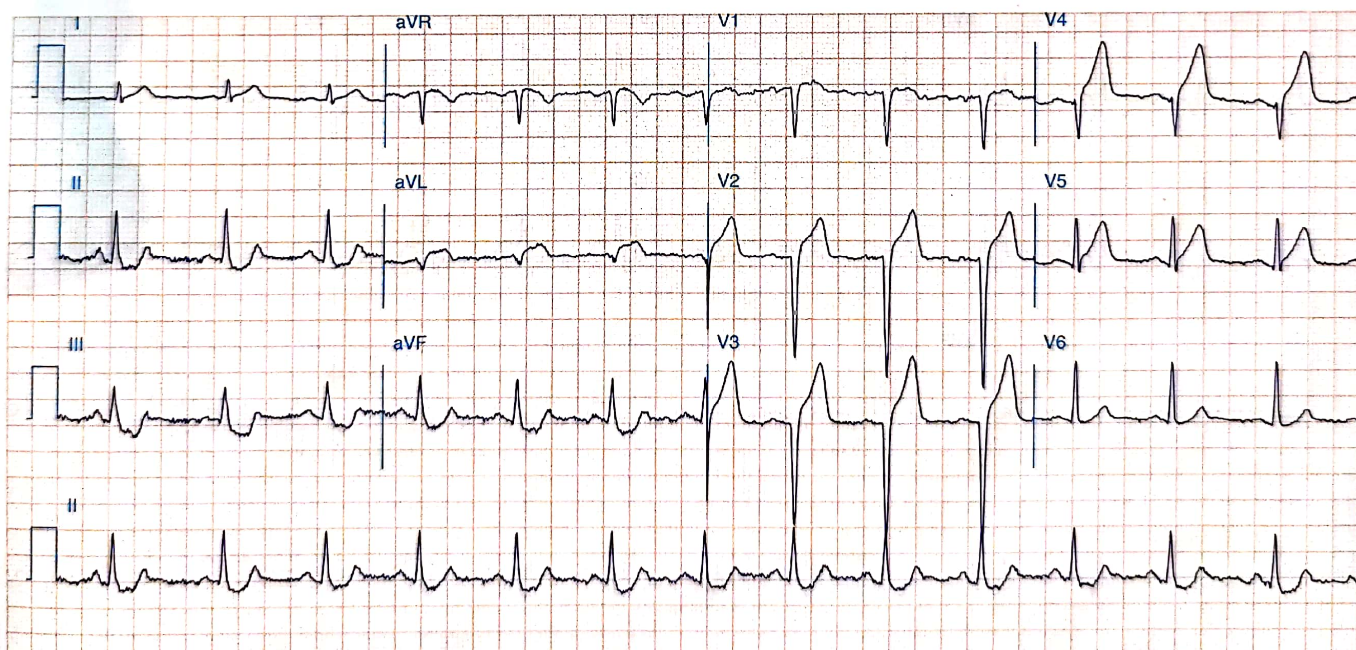


FIGURA 41-6
Infarct miocardic acut de perete anterior cu supradenivelări ale segmentului ST și unde Q în V_1-V_4, precum și subdenivelări în oglindă ale segmentului ST în derivațiile inferioare (cazul 86).

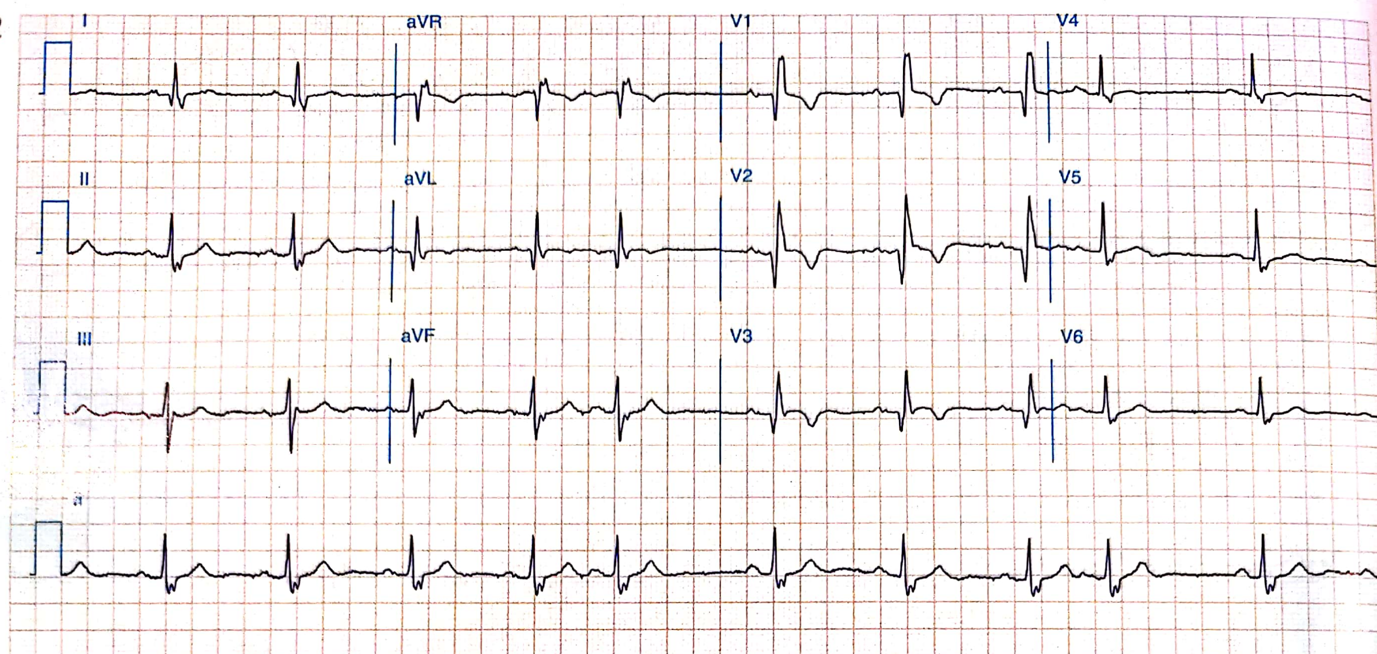


FIGURA 41-7
Ritm sinusal normal cu extrasistole atriale. **BRD;** unde Q patologice și supradenivelare ST cauzate de **IM acut anterior/septal** în V_1-V_3 (cazul 63).

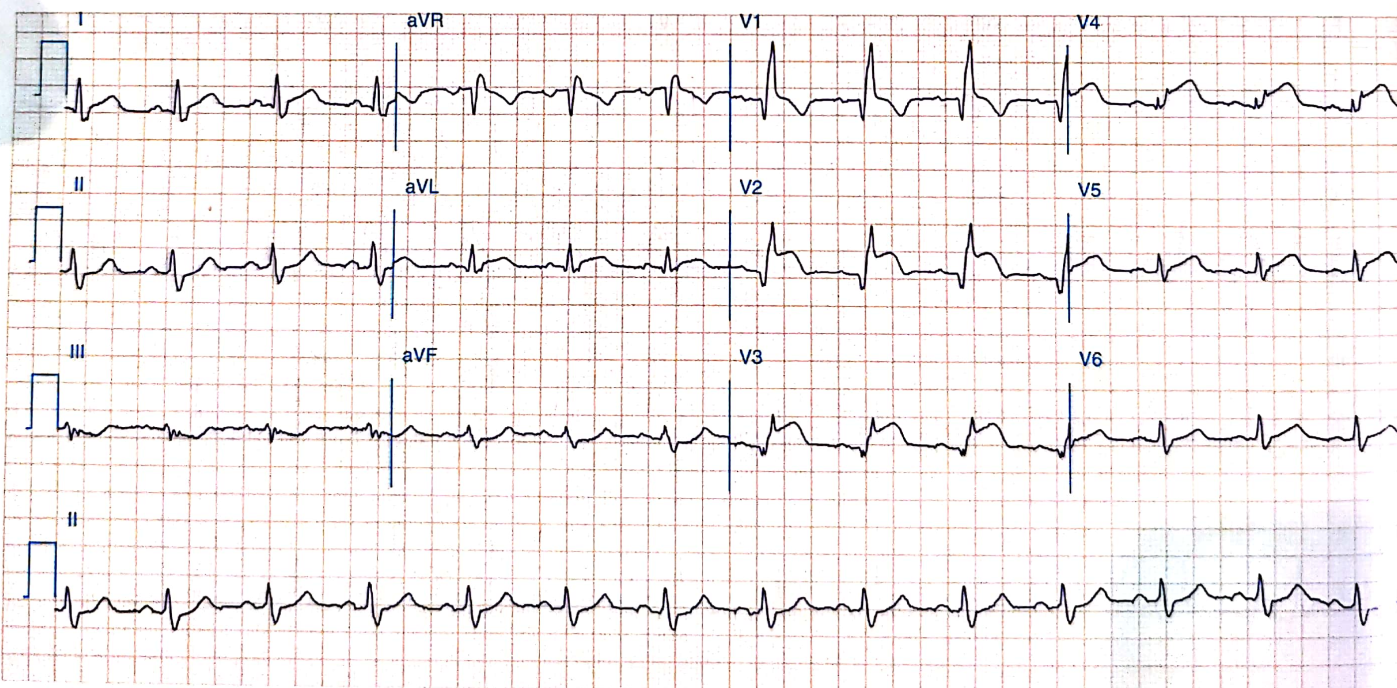


FIGURA 41-8
Infarct miocardic acut antero-septal (unde Q și supradenivelare ST în V_1-V_4) cu BRD (vezi DI, V1) (cazul 20).

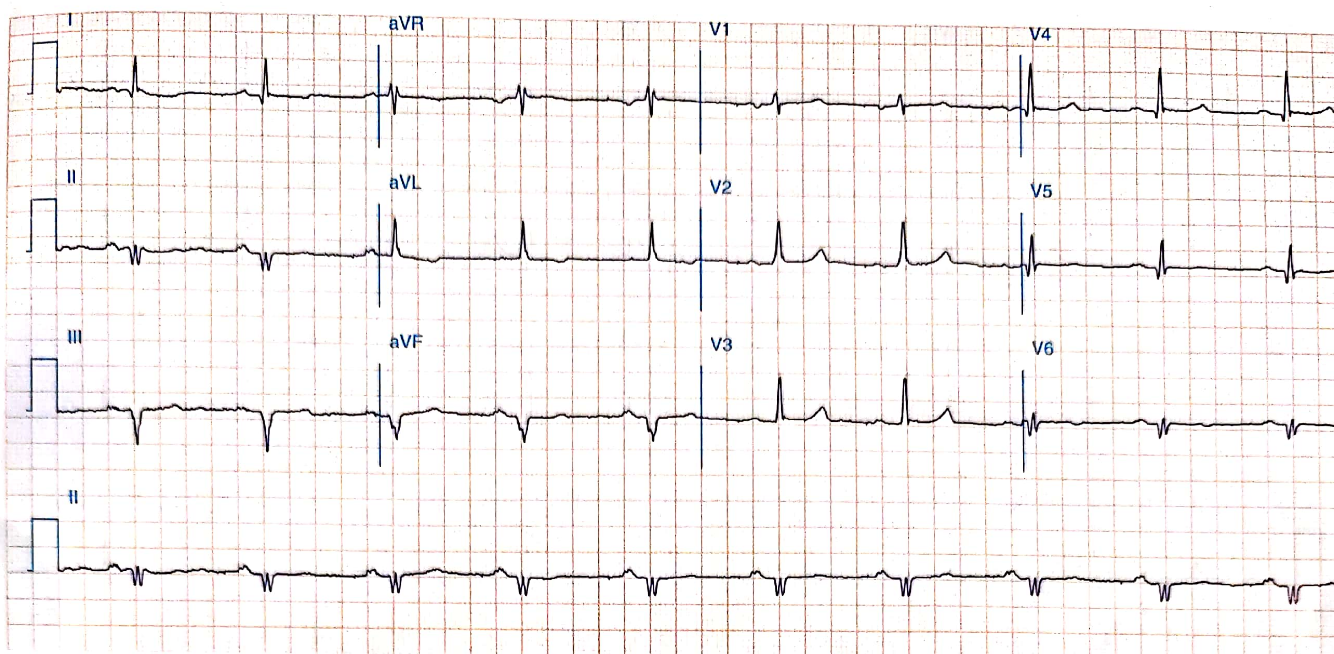


FIGURA 41-9

Infarct miocardic extins vechi care implică peretele infero-postero-lateral (unde Q în derivațiile DII, DIII, aVF; unde R înalte în V_1, V_2 și unde Q în V_5, V_6). Modificări ale undei T în derivațiile DI și aVL, V_5 și V_6 (cazul 33).

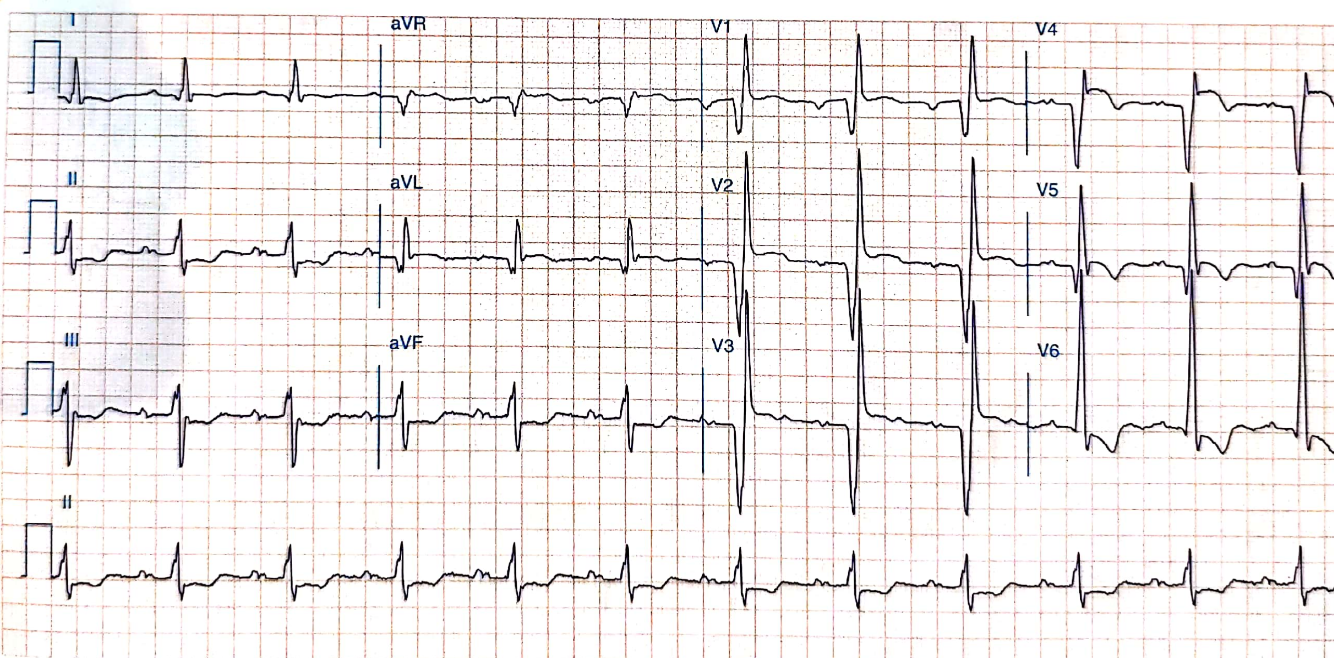


FIGURA 41-10

Ritm sinusal normal cu prelungirea intervalului PR („bloc atrioventricular de gradul 1"), anomalie atrială stângă, HVS și BRD. Unde Q patologice în V_1-V_5 și aVL cu supradenivelare de ST (o afectare cronică la acest pacient). Constatări compatibile cu un **IM anterolateral vechi și anevrism de VS** (cazul 49).

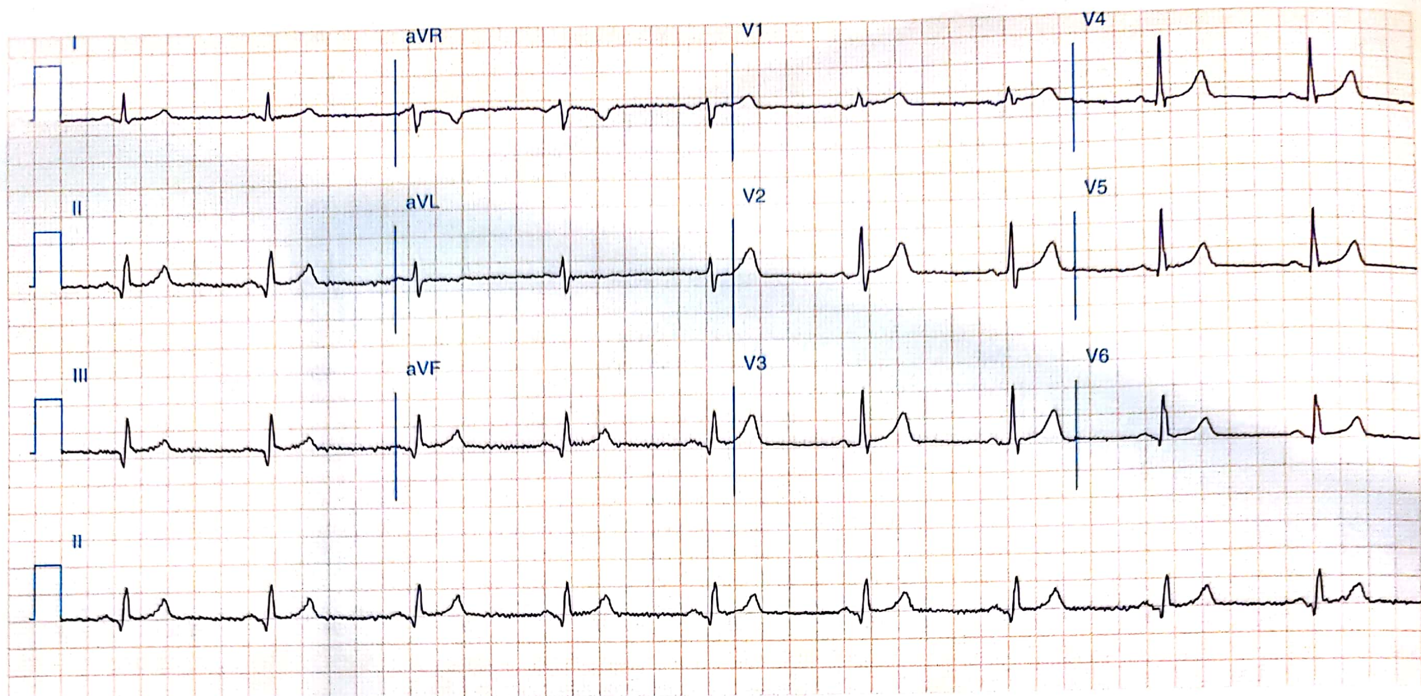


FIGURA 41-11
Infarct miocardic infero-posterior vechi. Unde Q largi (0,04 secunde) în derivațiile inferioare (DII, DIII și aVF); unde R largi în V_1 (echivalente undelor Q). Absența deviației axiale drepte și prezența de unde T înalte în V_1-V_2 sunt, de asemenea, împotriva HVD (cazul 141).

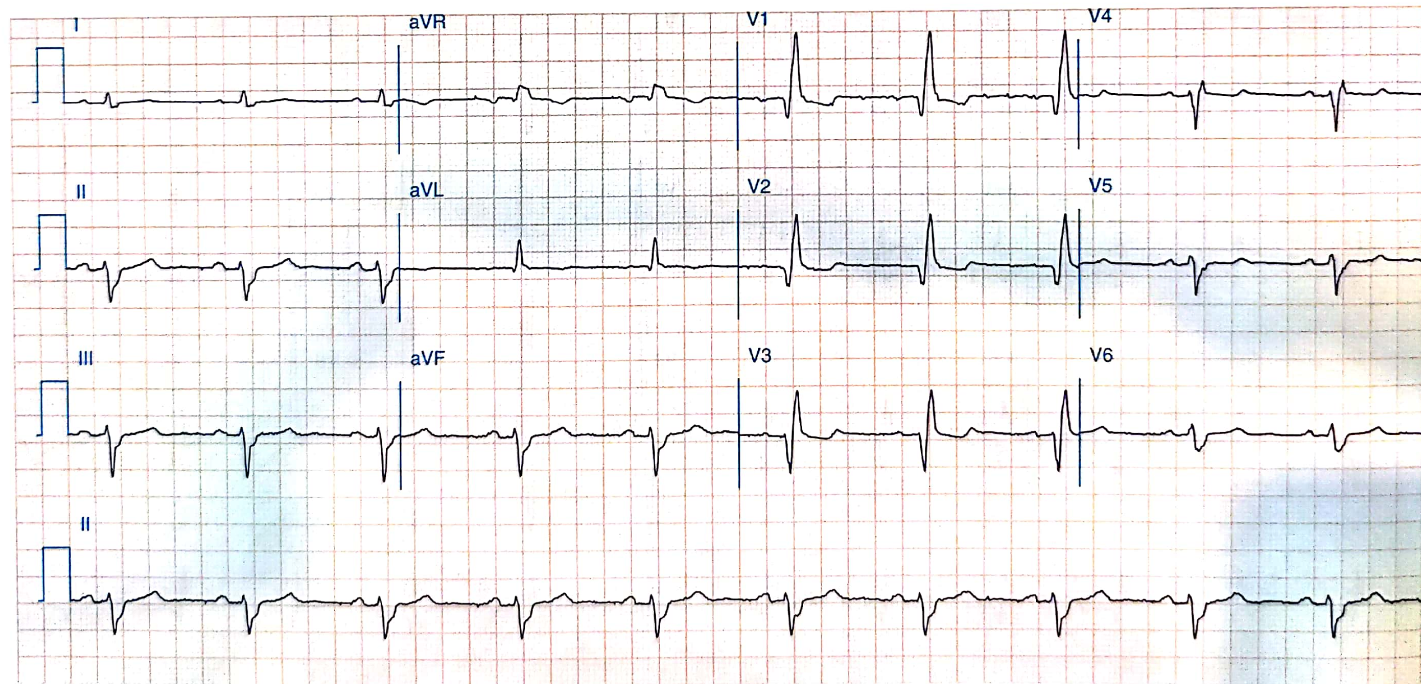


FIGURA 41-12
Ritm sinusal normal cu BRD (unde R terminale largi în V_1), cu hemibloc anterior stâng, unde Q patologice în V_1-V_3. Bolnavul prezintă **boală coronariană gravă** cu o diskinezie septală și akinezie apicală (cazul 28).

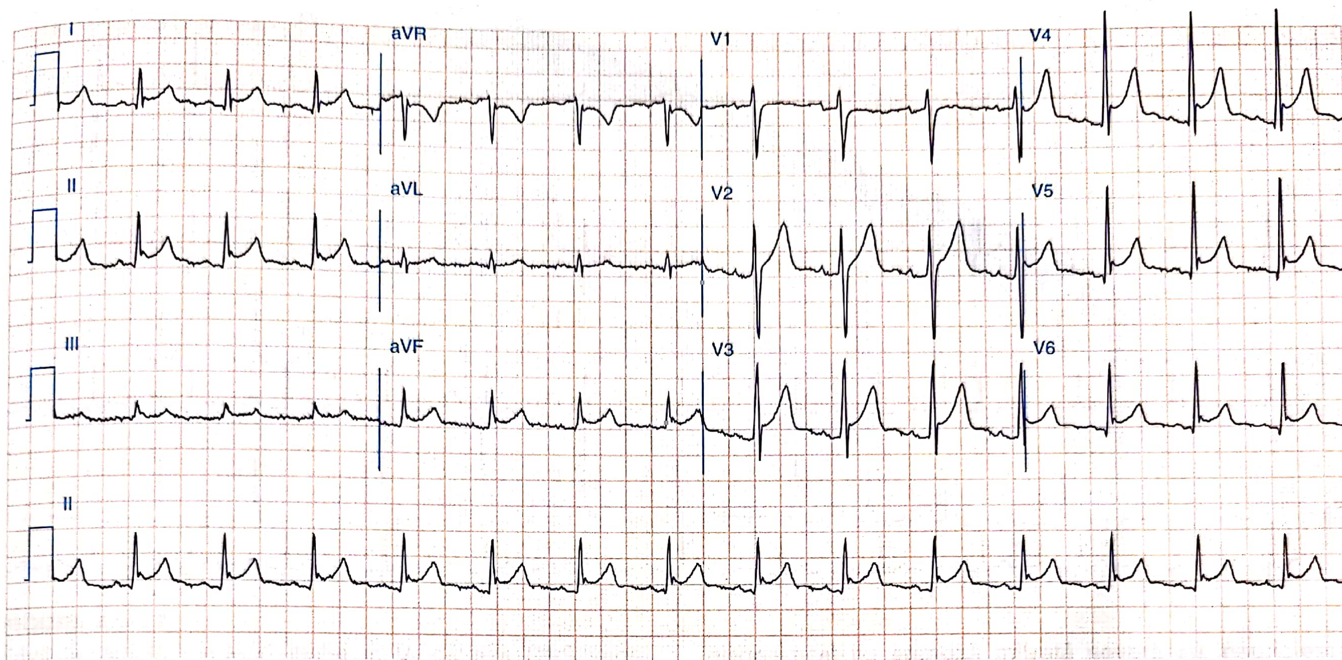


FIGURA 41-13
Pericardită acută cu supradenivelare difuză de ST în derivațiile I, II, III, aVF, V_3-V_6, fără inversiunea undelor T. De asemenea, supradenivelarea segmentului PR în aVR și subdenivelarea PR în derivațiile inferioare (cazul 3).

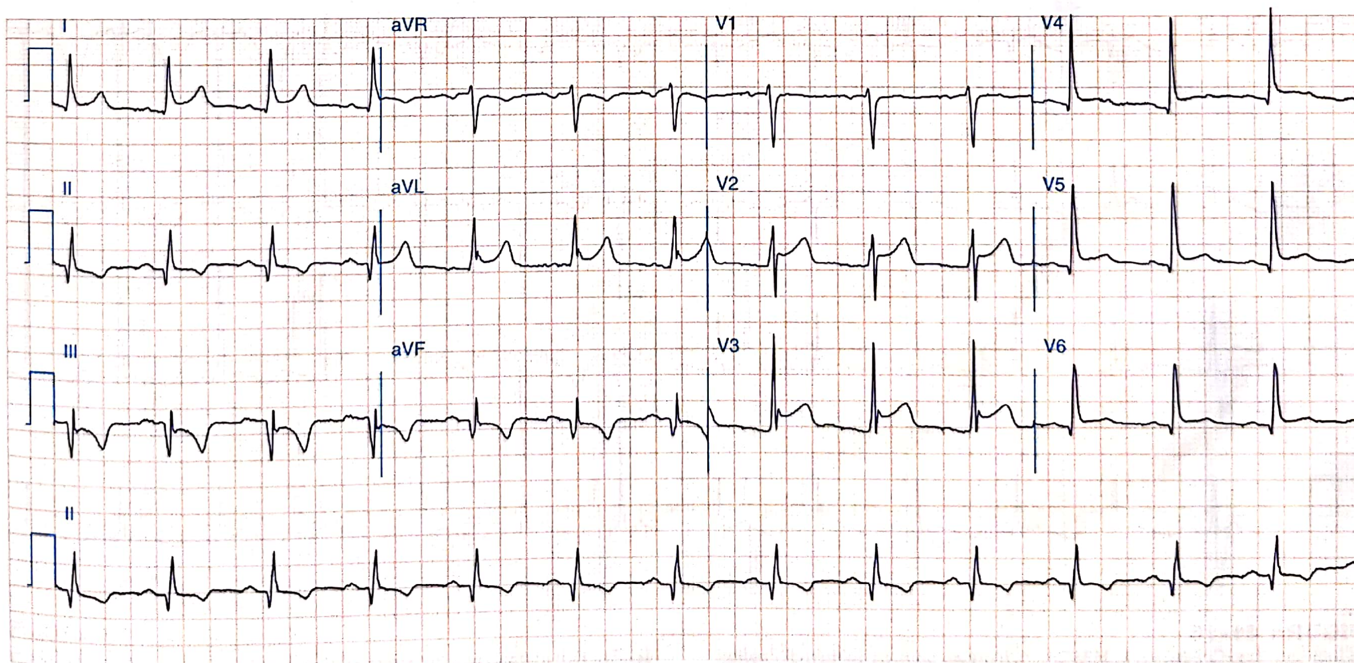


FIGURA 41-14
Tahicardie sinusală; supradenivelare difuză ST (derivațiile I, II, aVL, aVF, V_2-V_6) cu deviație PR asociată (supradenivelare PR în aVR; subdenivelare în V_4-V_6); voltaj scăzut. Inversiunea undelor Q și T în derivațiile II, III și aVF. Diagnosticul este de **pericardită acută cu infarct miocardic inferior** (cazul 34).

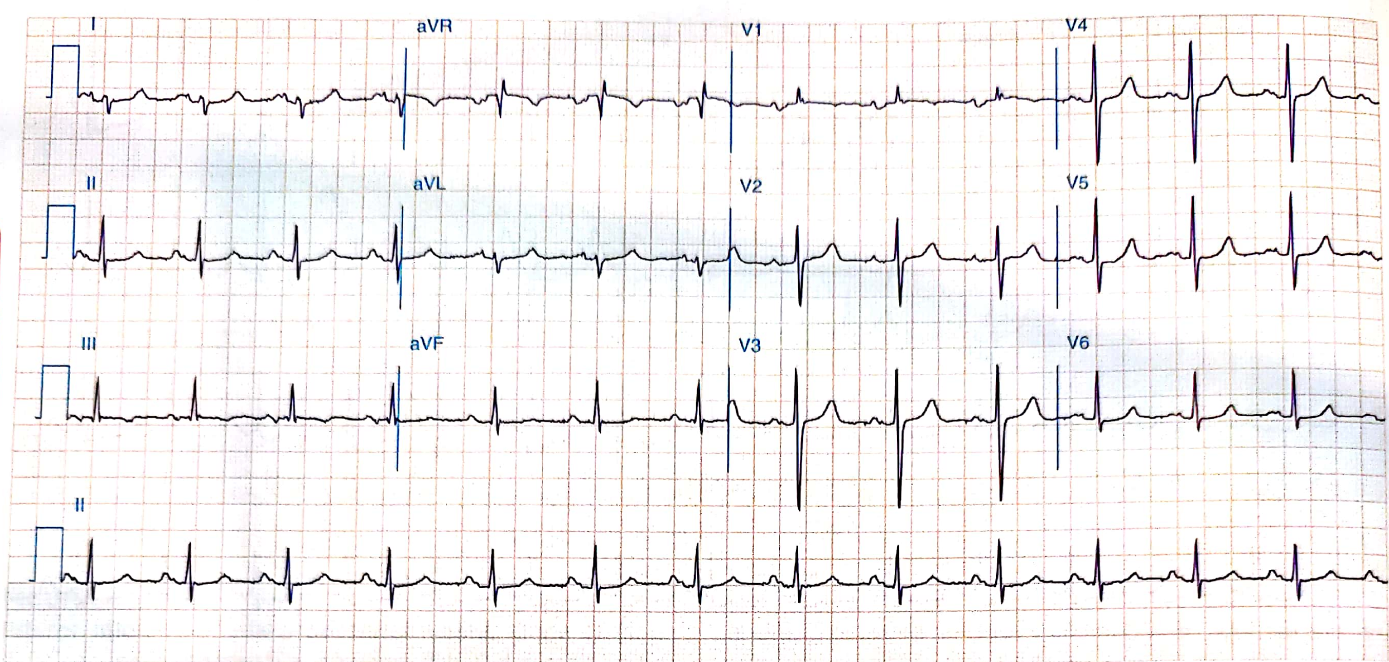


FIGURA 41-15

Ritm sinusal normal, anomalii atriale stângi (vezi derivațiile I, II, V_1), deviația axială dreaptă și HVD (aspect Rr' în V_1) la un pacient cu **stenoză mitrală** (cazul 13).

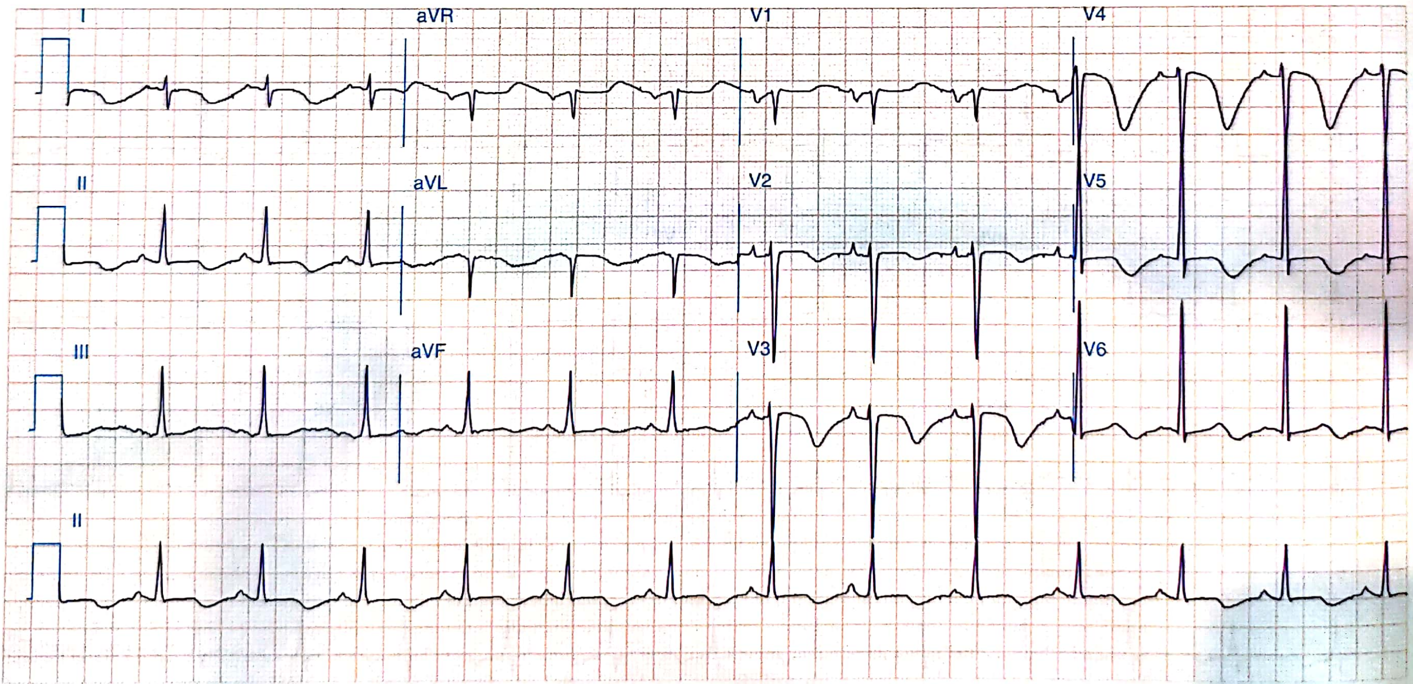


FIGURA 41-16

Ritm sinusal normal, anomalii de atriu stâng și HVS: criterii de voltaj și deviație axială dreaptă la un pacient cu **stenoză mitrală mixtă** (anomalii atriale stângi și deviație axială dreaptă) și **insuficiență mitrală** (HVS). De asemenea, sunt prezente inversiune de unde T și interval QT prelungit (cazul 113).

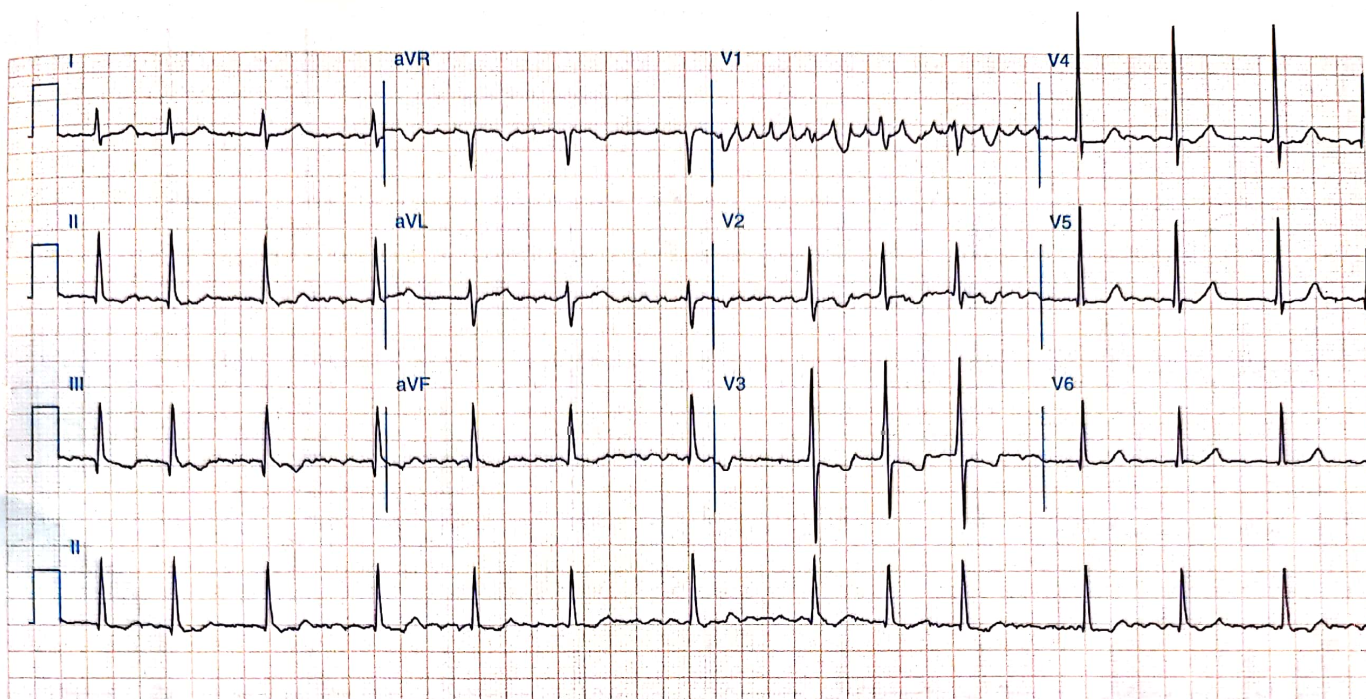


FIGURA 41-17

Fibrilație atrială; unde R înalte în V_2 cu axa QRS verticală (R pozitiv în aVF), indicând HVD. Undele R înalte în V_4 pot fi determinate de HVS concomitentă. Pacientul este diagnosticat cu **stenoză mitrală severă cu insuficiență mitrală moderată** (cazul 85).

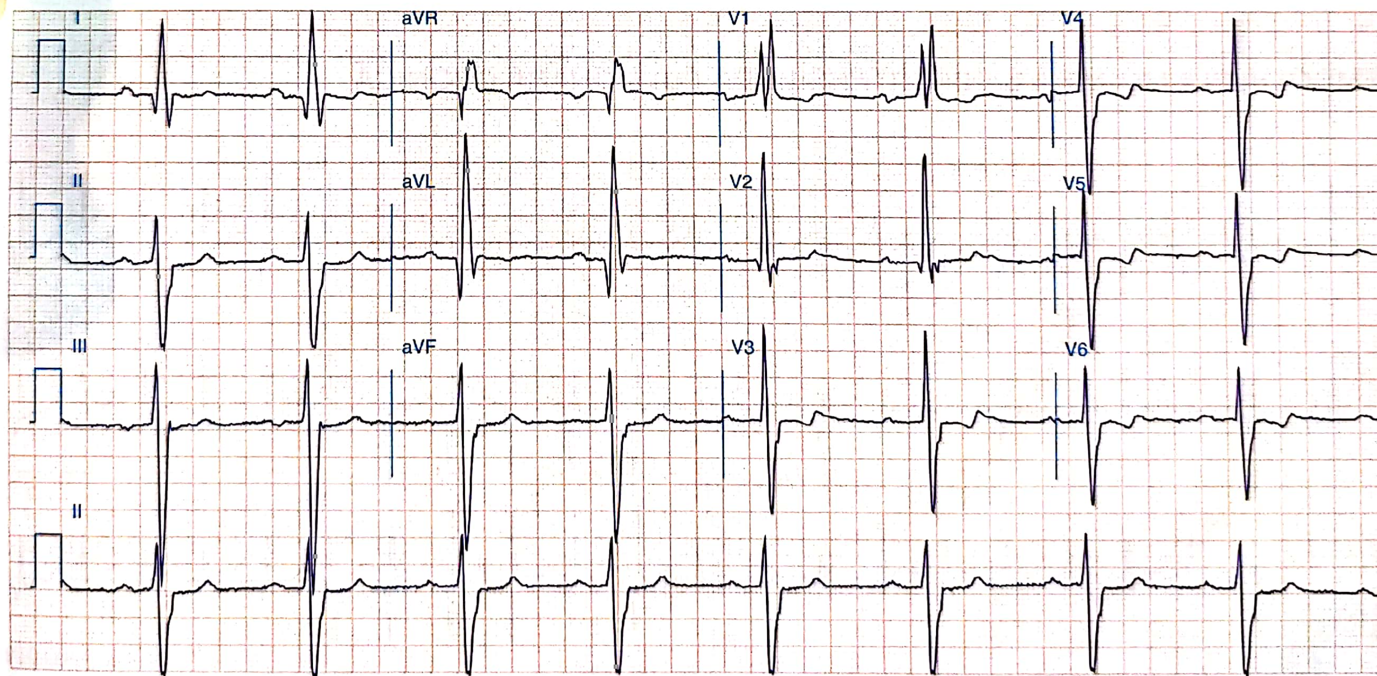


FIGURA 41-18

Ritm sinusal normal; bloc atrio-ventricular gradul 1 (P-R prelungit); HVS (R înalt în aVL); BRD (Rr') și bloc fascicular anterior stâng la un pacient cu **CMH.** Undele Q adânci în DI și aVL se asociază cu **hipertrofie septală** (cazul 17).

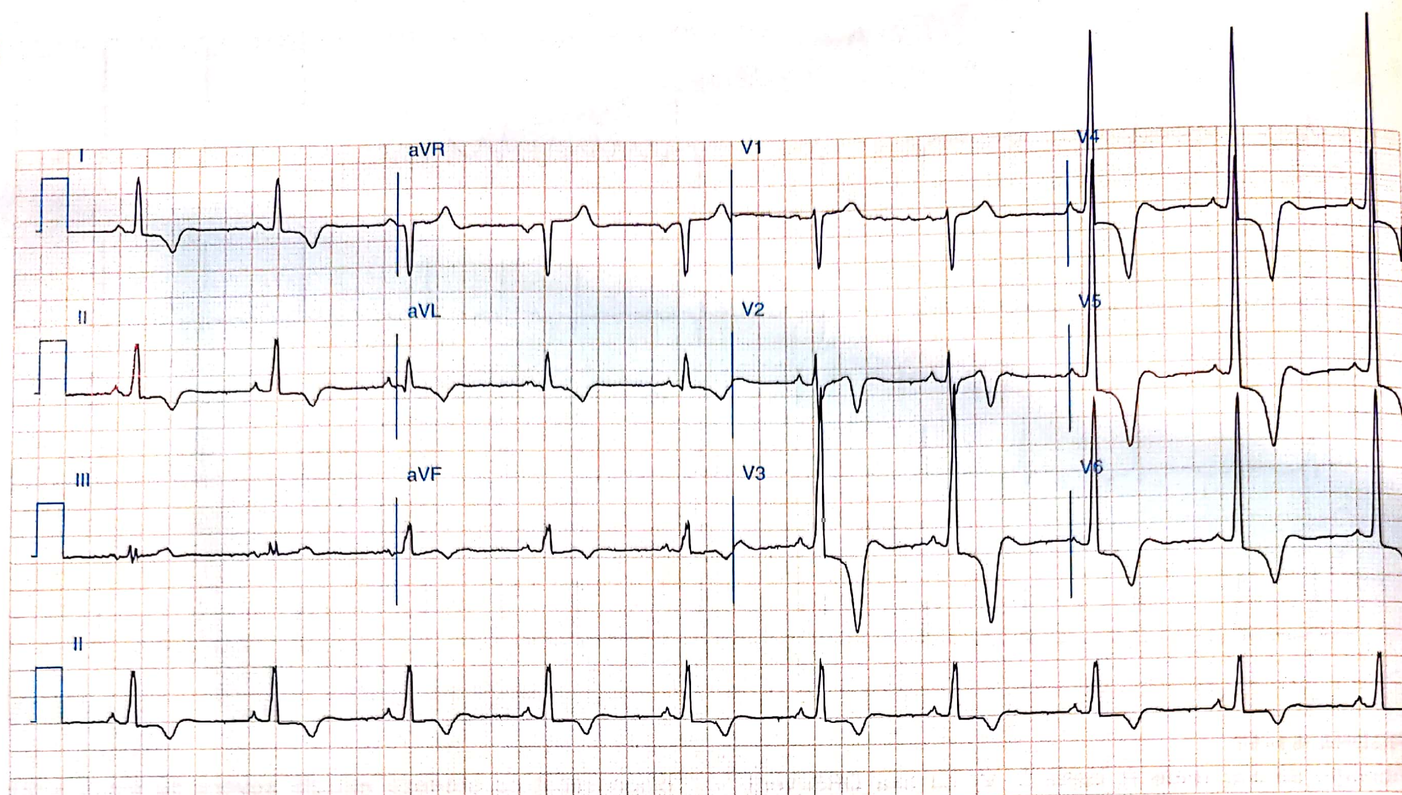


FIGURA 41-19
HVS cu subdenivelarea profundă a undei T în derivațiile membrelor și cele precordiale. Subdenivelarea undelor T în derivațiile precordiale mijlocii sugerează **CMH apicală**.

EMBOLIA PULMONARĂ ȘI HIPERTENSIUNEA PULMONARĂ CRONICĂ

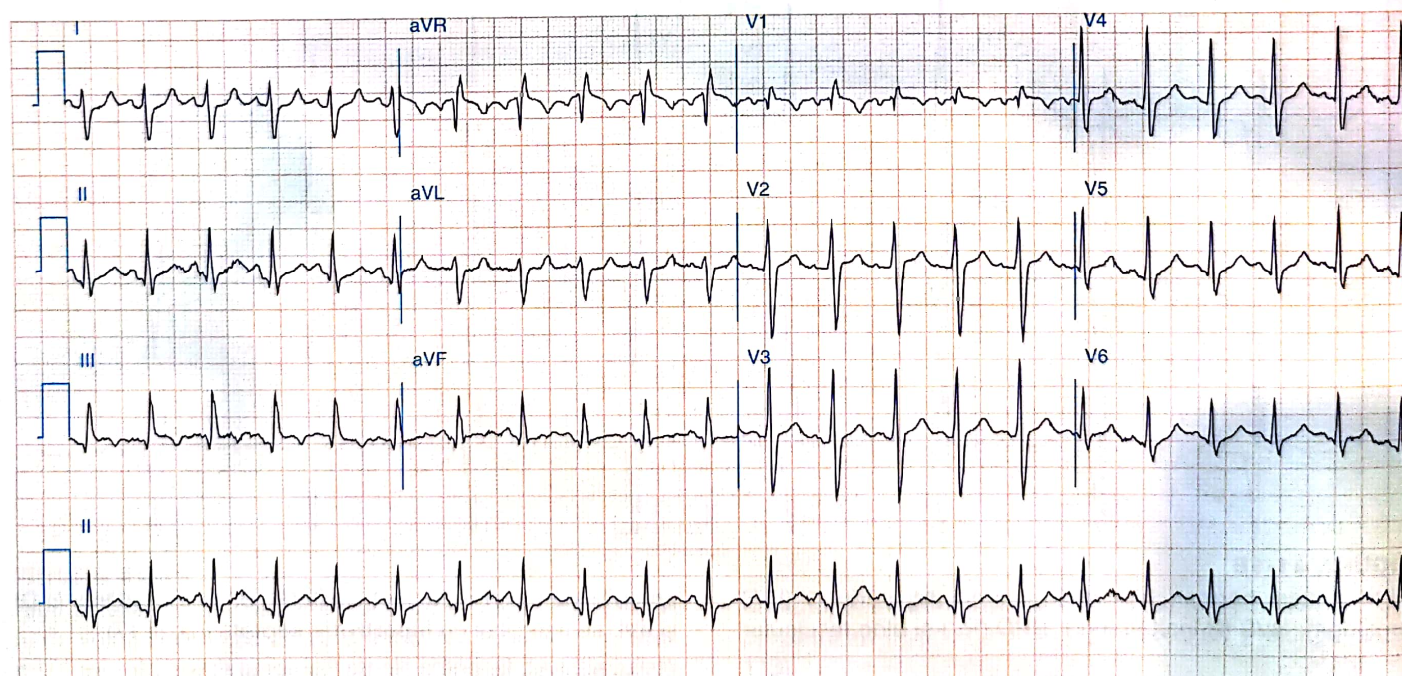


FIGURA 41-20
Tahicardie sinusală cu pattern S1Q3T3 (inversarea undei T în DIII), BRD incomplet și inversarea undei T în derivațiile precordiale drepte sugerează supraîncărcare acută a VD la un pacient cu **embolie pulmonară** (cazul 77).

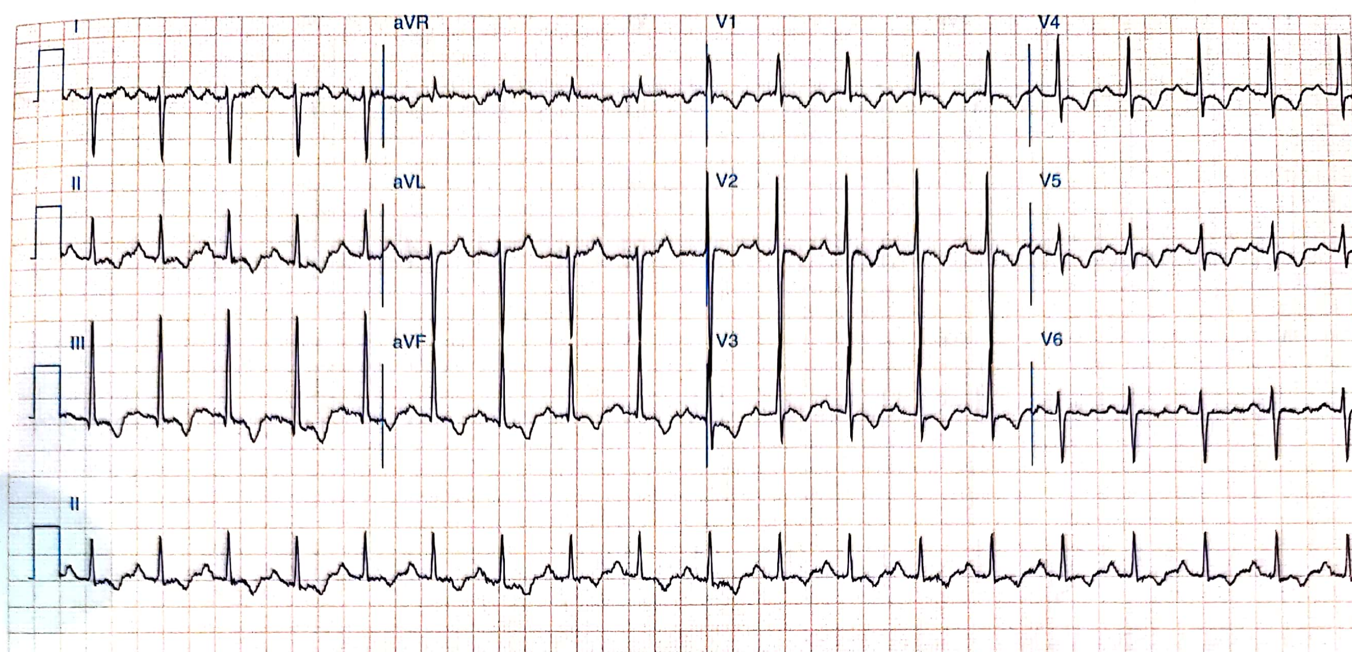


FIGURA 41-21
Tahicardie sinusală, deviație axială dreaptă, HVD cu R înalt în V_1, S adânc în V_6 și unde T inversate în II, III, aVF și V_1-V_5 la un pacient cu **defect septal atrial și hipertensiune pulmonară severă** (cazul 168).

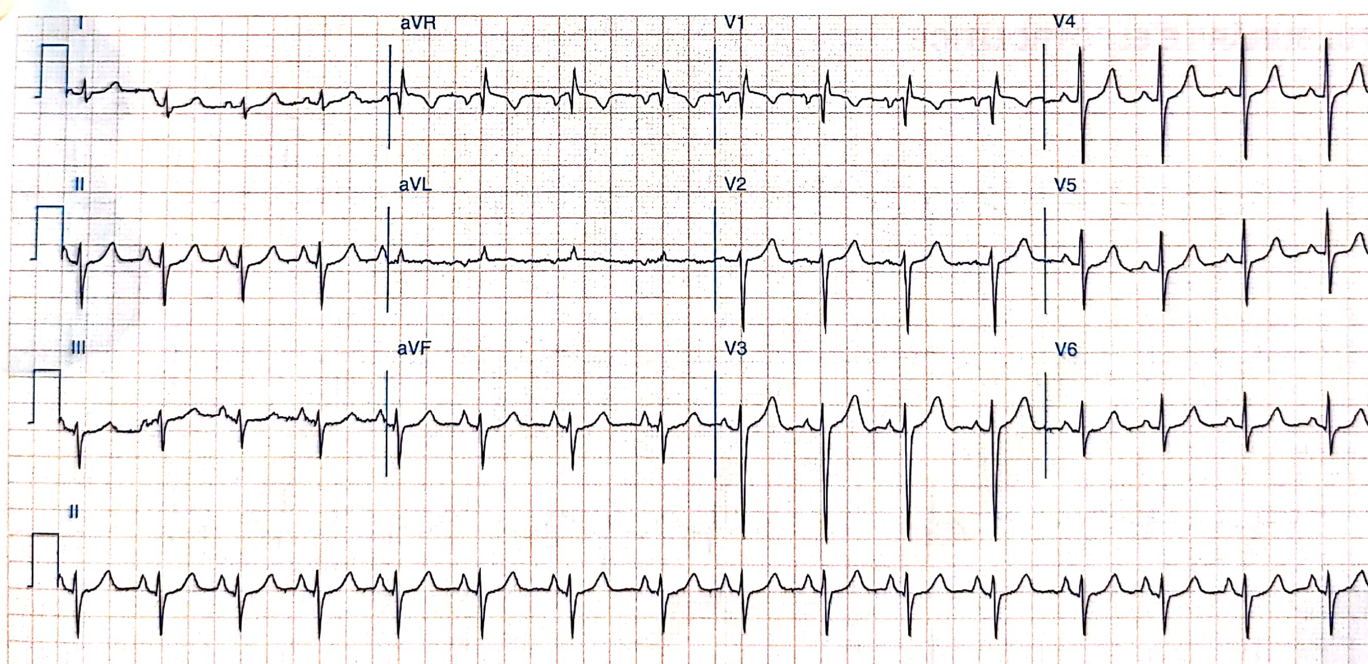


FIGURA 41-22
Semne de supraîncărcare atrială dreaptă/VD la un pacient cu **boală pulmonară obstructivă cronică**: (1) unde P ascuțite în II; (2) QR în V_1, cu îngustarea QRS; (3) tranziție precordială întârziată, cu unde S terminale în V_5/V_6; (4) deviație axială superioară cu un pattern S_1-S_2-S_3 (cazul 133).

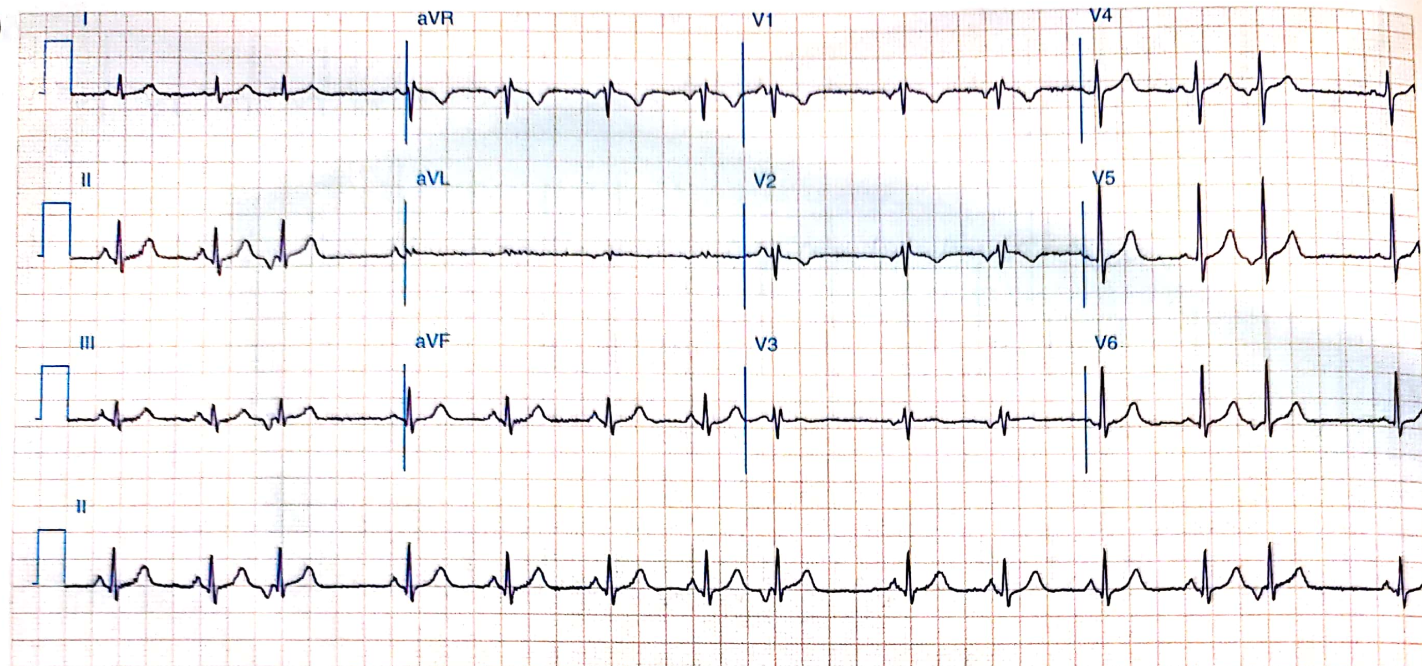


FIGURA 41-23

(1) Voltaj scăzut; (2) BRD incomplet (aspect rsr' în V_1-V_3); (3) unde P ascuțite în derivația II cu axa undei P verticală (probabil supraîncărcare atrială dreaptă); (4) progresie încetinită a undei R în V_1-V_3; (5) unde S proeminente în V_6; și (6) extrasistole atriale. Această combinație apare în mod tipic în **boala pulmonară obstructivă cronică severă** (cazul 125).

TULBURĂRILE ELECTROLITICE

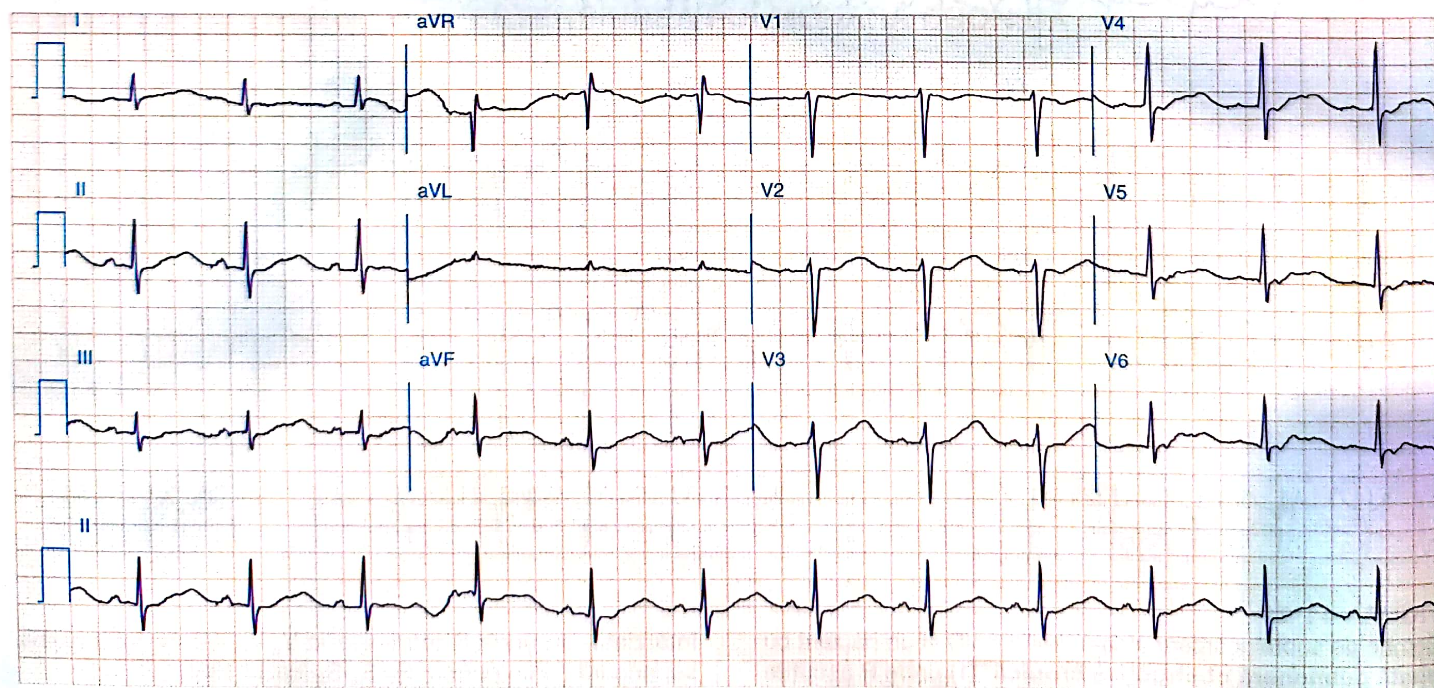


FIGURE 41-24

Unde U ample (DII, DIII, V_4-V_6) cu prelungirea Q-TU la un pacient cu **hipokaliemie severă** (cazul 44).

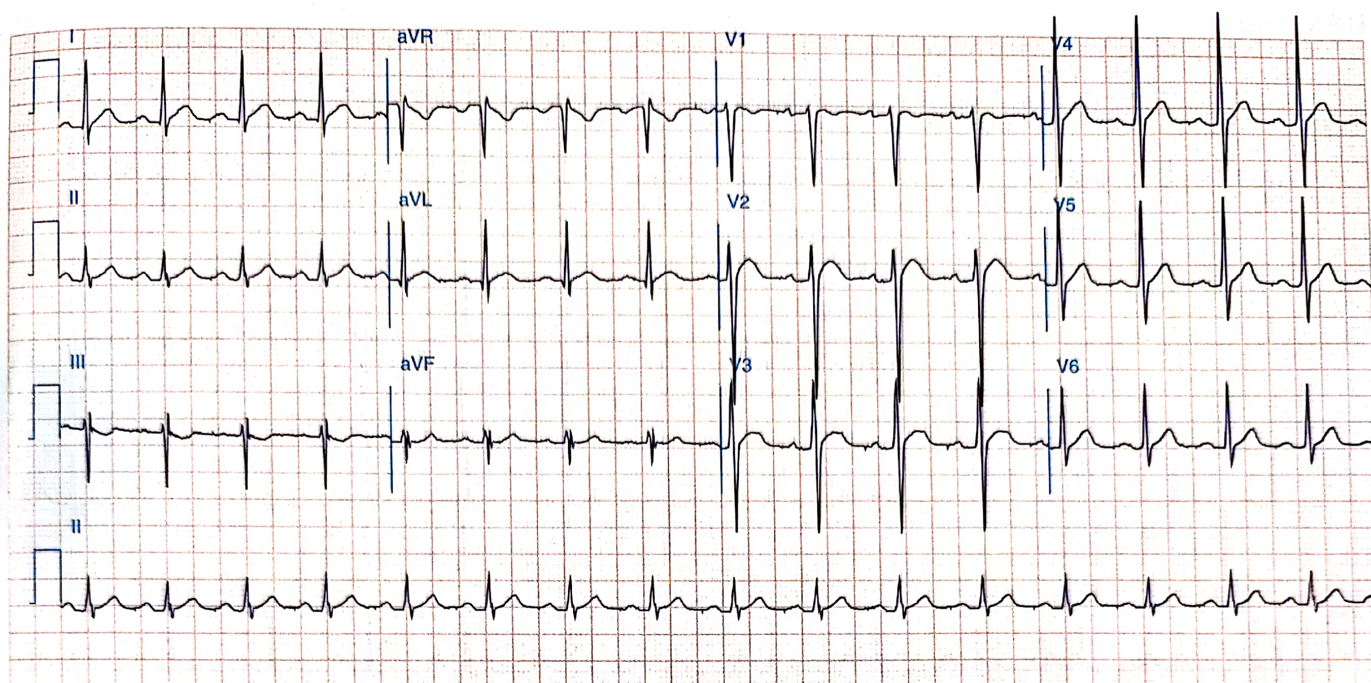


FIGURE 41-25
Segment ST scurtat astfel încât unda T pare că se formează direct din complexul QRS în unele derivații (DI, V_4, aVL și V_5) la un pacient cu **hipercalcemie** (cazul 67).

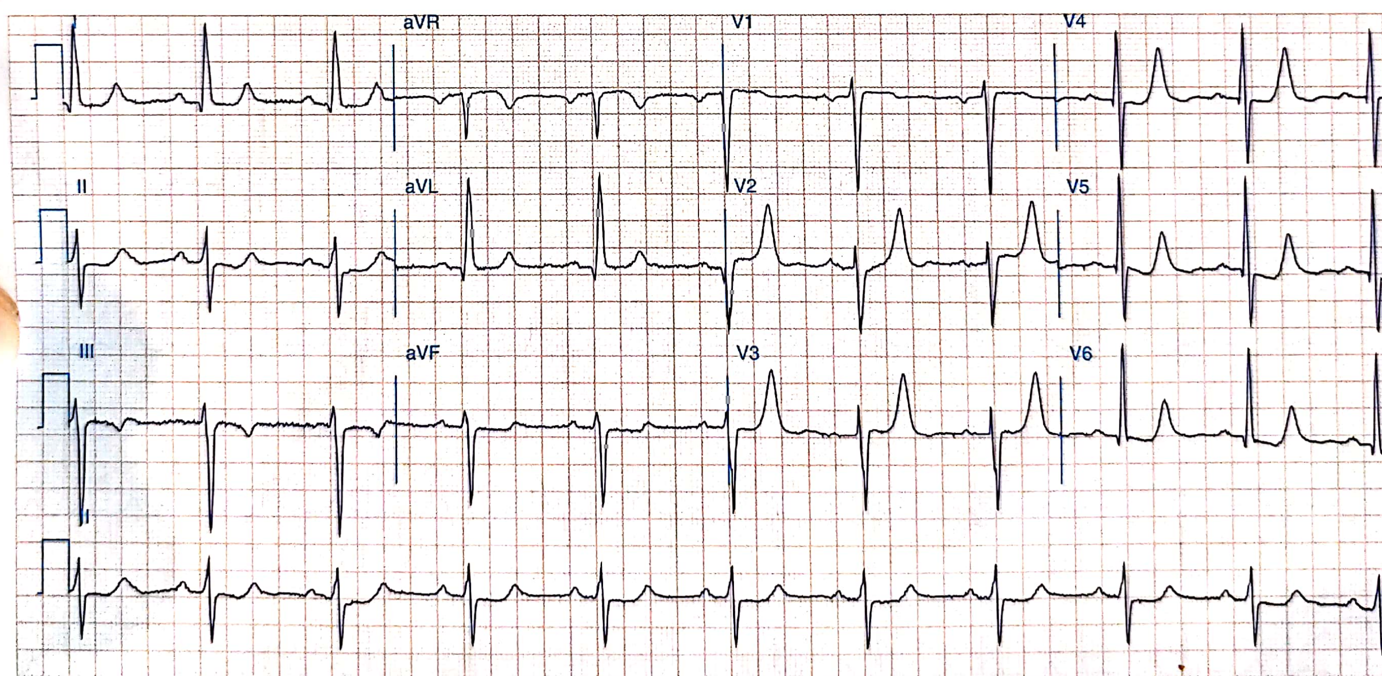


FIGURA 41-26
Ritm sinusal normal cu HVS, anomalii atriale stângi și unde T înalte și ascuțite în derivațiile precordiale cu denivelare inferolaterală ST (DII, DIII, aVF și V_6); bloc fascicular anterior stâng și interval QT prelungit la un pacient cu **insuficiență renală, hipertensiune arterială** și **hiperkaliemie**; QT prelungit este secundar **hipocalcemiei asociate** (cazul 26).

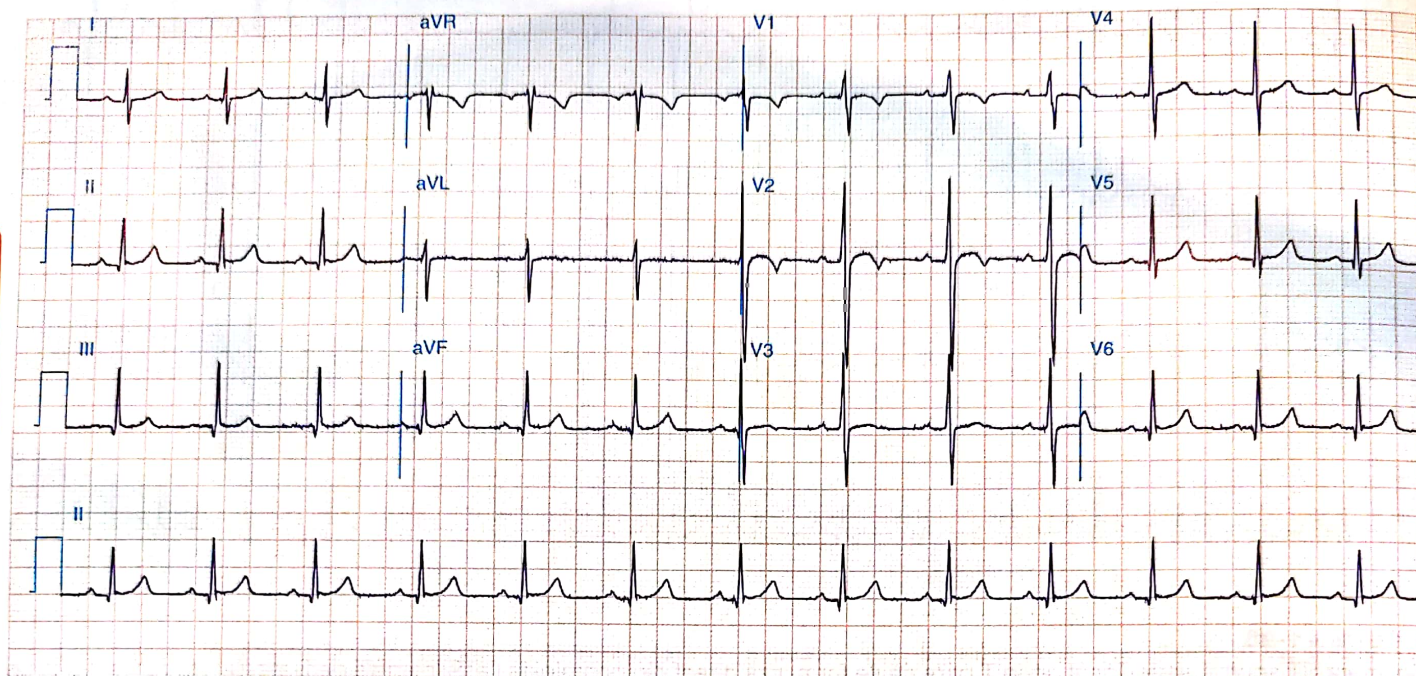


FIGURA 41-27

ECG normal la un băiat în vârstă de 11 ani. Inversarea undelor T în V_1-V_2. Ax QRS vertical (+ 90⁰) și tranziția precordială precoce între V_2 și V_3 sunt **constatări normale la un copil** (cazul 107).

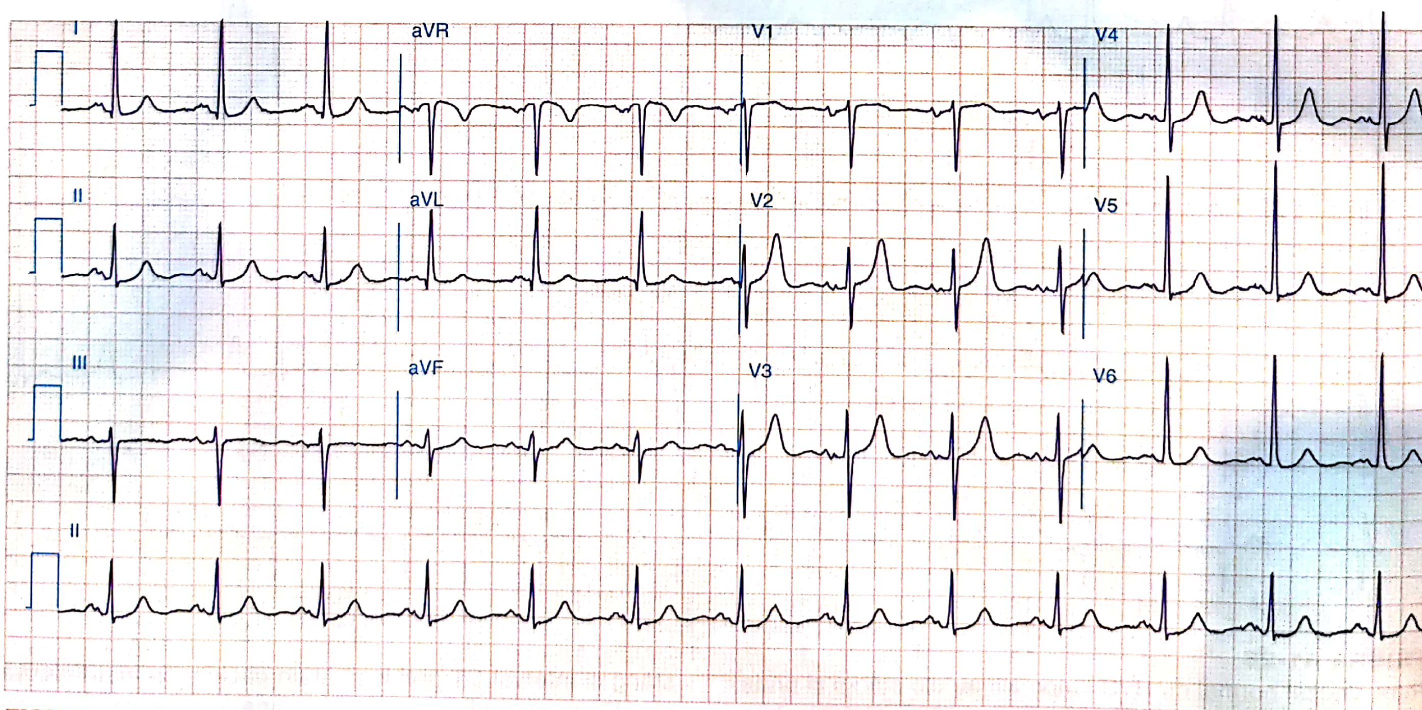


FIGURA 41-28

Anomalii atriale stângi și **HVS** la un pacient cu **hipertensiune cronică** (cazul 225).

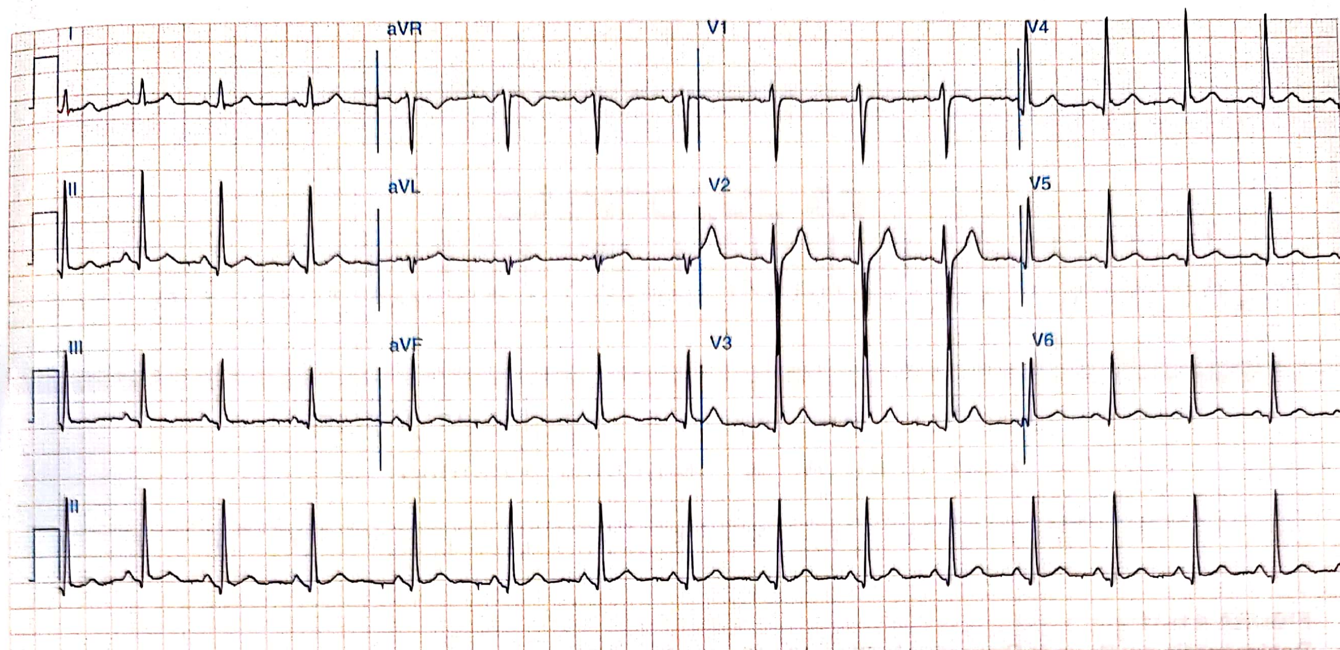


FIGURA 41-29

Supradenivelări normale ale segmentului ST la un bărbat sănătos în vârstă de 21 de ani (în mod normal denumit *pattern de repolarizare timpurie*). Supradenivelările ST prezintă concavitatea în sus și sunt mai vizibile în V_3 și V_4. Voltajul precordial QRS este mare, dar între limite normale pentru adulții tineri. Nu există manifestări de anomalii atriale stângi sau subdenivelări ST/inversarea undei T pentru a suspiciona **HVS** (cazul 130).

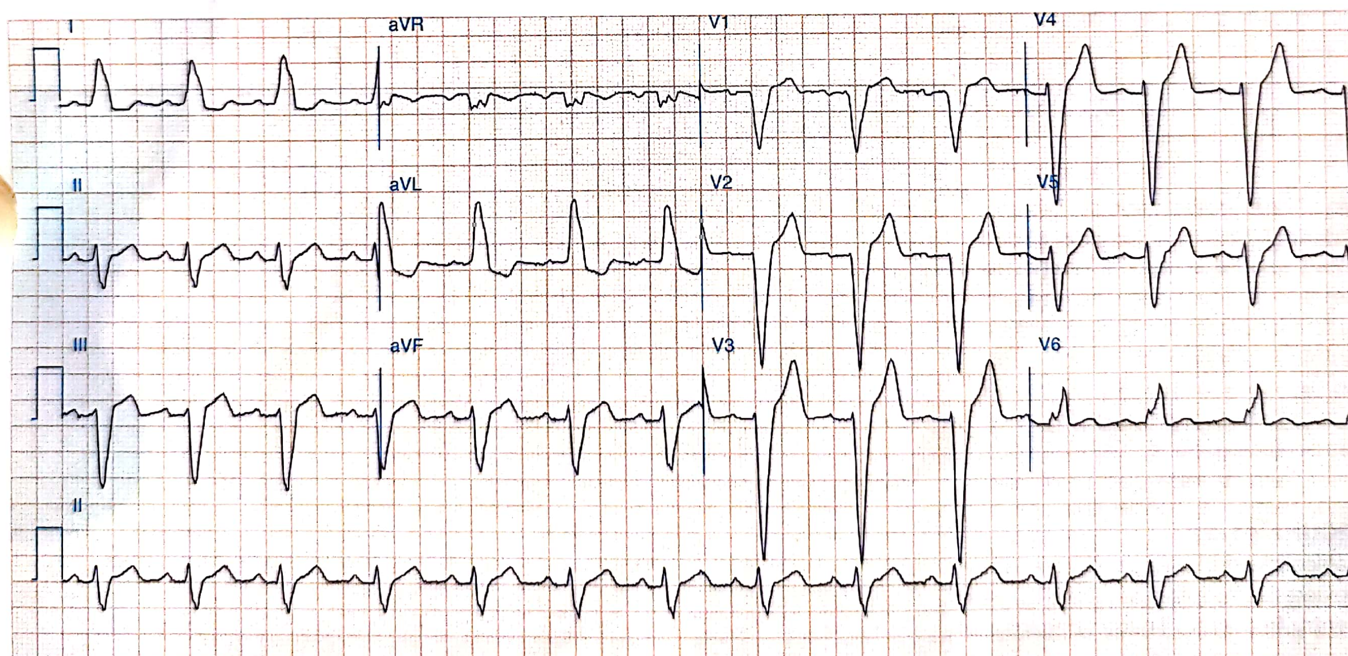


FIGURA 41-30

Ritm sinusal normal cu bloc atrio-ventricular gradul unu (interval PR = 0,24 secunde) și **bloc complet de ramură stângă** (cazul 151).

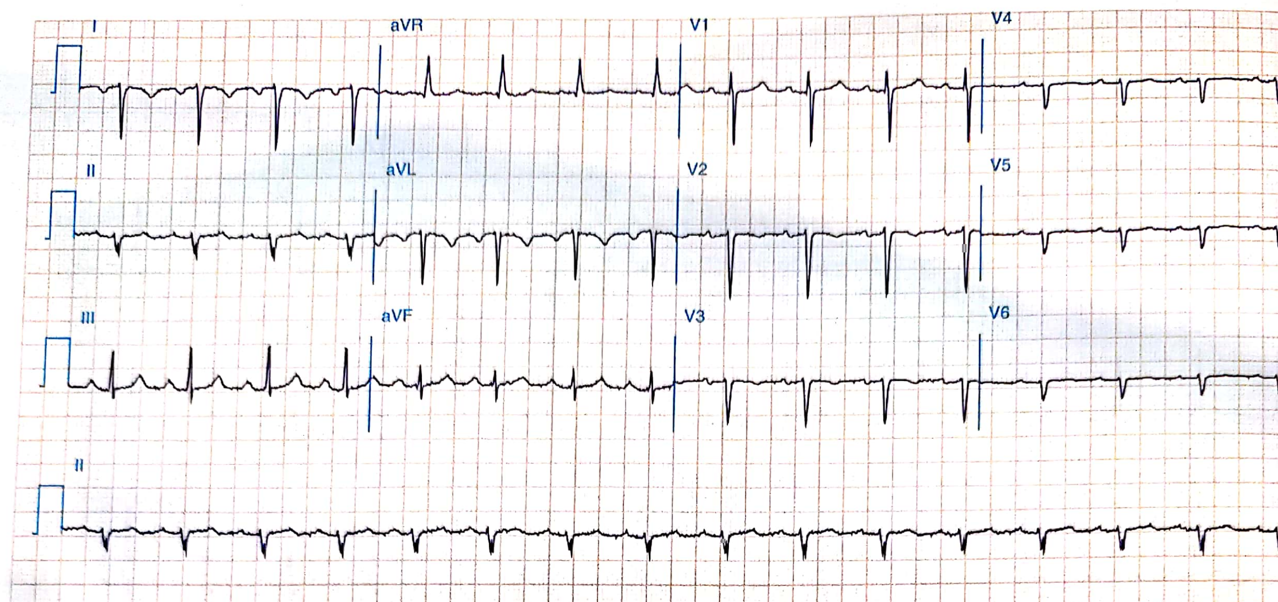


FIGURA 41-31

Dextrocardie cu: (1) unde P negative în DI și aVL; (2) complexe QRS și unde T negative în DI; și (3) voltaj scăzut progresiv în precordiale (cazul 19).

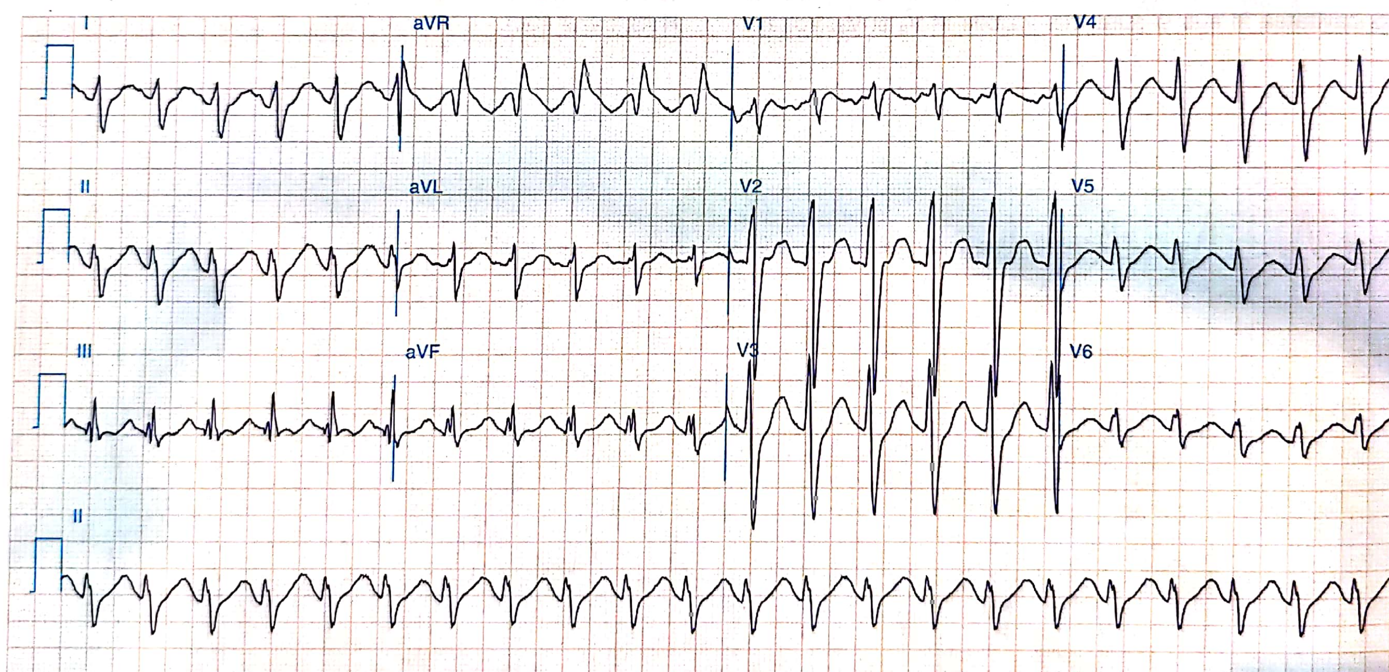


FIGURA 41-32

Tahicardie sinusală; conducere intraventriculară întârziată cu deviere la dreapta a axului QRS. Intervalul QT este prelungit pentru frecvență. Triada tahicardie sinusală, complexe QRS lărgite și QT prelungit sugerează **intoxicație cu antidepresive triciclice**; de asemenea, pot apărea undă S terminală (rS) în DI și undă R terminală (qR) în aVR (cazul 100).

CAPITOLUL 42

ATLAS DE IMAGISTICĂ NONINVAZIVĂ CARDIACĂ

Rick A. Nishimura ■ Raymond J. Gibbons ■ James F. Glockner ■ A. Jamil Tajik

Imagistica noninvazivă cardiacă este extrem de importantă pentru diagnosticul și tratamentul pacientului cu o boală cardiovasculară cunoscută sau suspicionată. Capitolul 12 descrie principiile și aplicațiile clinice ale acestor importante tehnici. Atlasul de imagistică noninvazivă cardiacă este o completare a acestui capitol, oferind cititorului mai multe imagini statice.

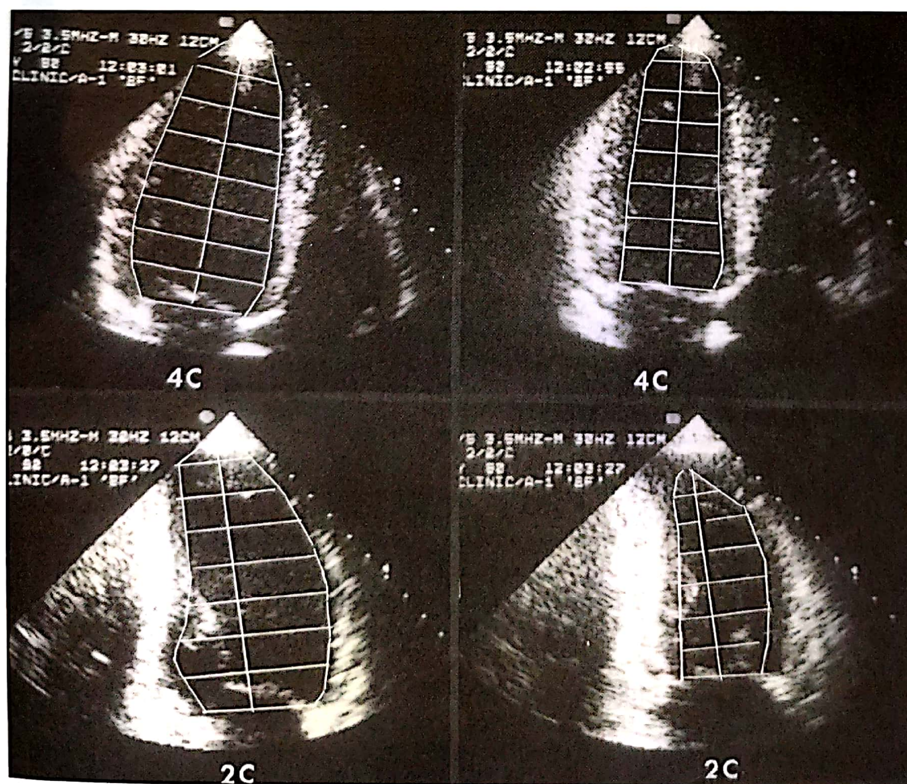


FIGURA 42-1

Imagini de ecocardiogramă în diastolă (*stânga*) și în sistolă (*dreapta*). Vederea apicală a celor patru camere cardiace **(sus)** și vederea apicală a două camere **(jos)** includ două vederi ortogonale, ilustrând evaluarea cantitativă a fracției de ejecție. Zona endocardiacă este subliniată și se utilizează pentru calcularea fracției de ejecție.

Cu ajutorul ecocardiografiei bidimensionale cantitative sunt urmărite contururile endocardului ventricular stâng în sistolă și în diastolă, apoi ariile ventriculului stâng sunt suprapuse pe modelul computerizat pentru a obține volumele sistolice și diastolice. Prezența sau absența anomaliilor regionale de mișcare a peretelui, ca și grosimea peretelui, pot fi evaluate prin examinarea mobilității endocardului.

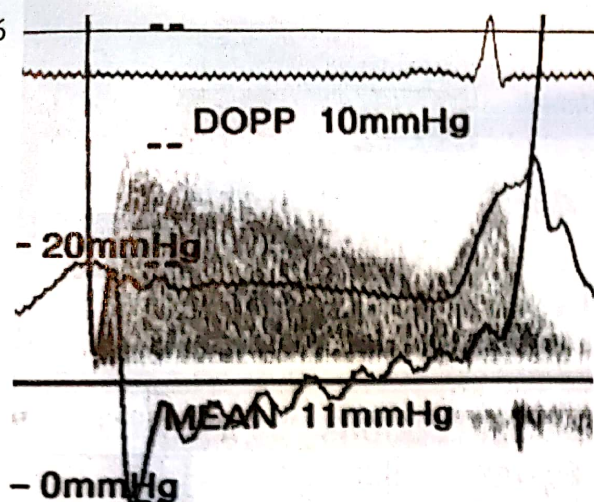


FIGURA 42-2

Înregistrare ecocardiografică Doppler continuu (DOPP) la nivelul valvei mitrale la un pacient cu stenoză mitrală cu presiuni simultane în atriul stâng (LA) și în ventriculul stâng (LV). Viteza fluxului este crescută în protodiastolă, apoi urmează o scădere prelungită a vitezei fluxului transmitral și o reaccelerare în timpul sistolei atriale (A). Există un gradient mediu de 10 mmHg derivat din înregistrarea Doppler, care corespunde gradientului transmitral simultan de 11 mmHg, derivate din cateterizarea cardiacă, aspect caracteristic pentru stenoza mitrală moderată. *(După R. A. Nishimura și colab.: J Am Coll Cardiol 24:152, 1994.)*

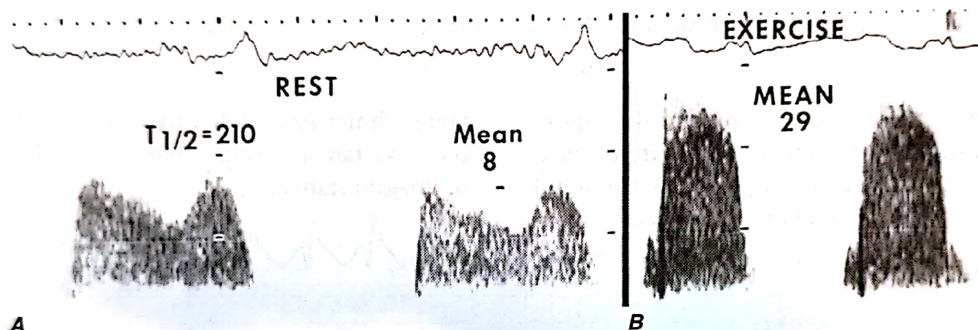


FIGURA 42-3

Ecocardiografie Doppler continuu la nivelul valvei mitrale la un pacient cu stenoză mitrală. În repaus **(A)** există un gradient mediu de 8 mmHg. În timpul efortului **(B)** gradientul mediu crește la 29 mmHg, indicând o stenoză mitrală semnificativă din punct de vedere hemodinamic.

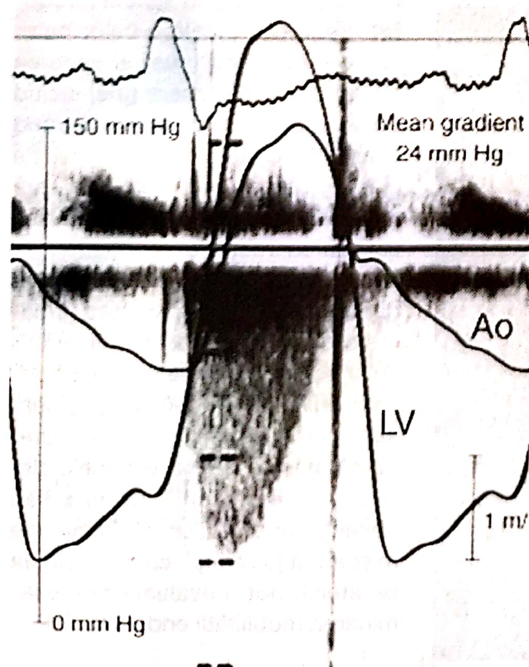


FIGURA 42-4

Ecocardiografie Doppler continuu la nivelul valvei aortice la un pacient cu stenoză aortică. Apare o creștere a vitezei la 3 m/s, cu un gradient mediu transvalvular calculat la 24 mmHg, corespunzând unui gradient de cateterizare simultan de 24 mmHg între ventriculul stâng (LV) și aorta (Ao).

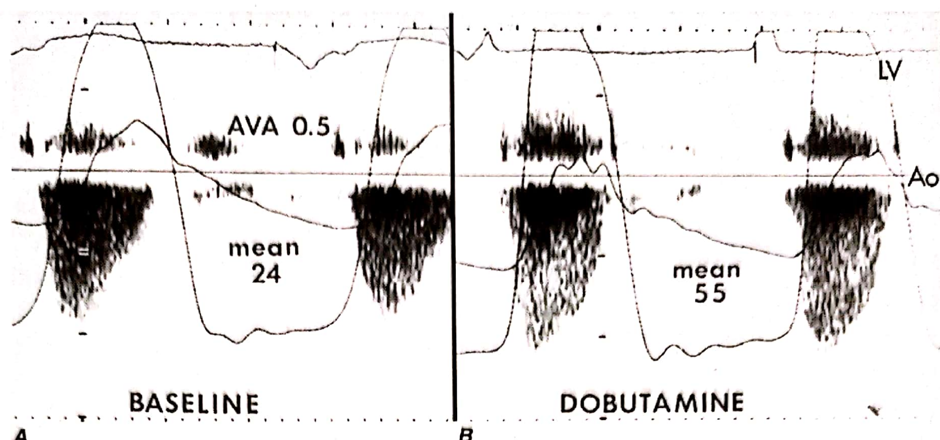


FIGURA 42-5

Ecocardiografie Doppler continuu la nivelul valvei aortice la un pacient cu debit cardiac scăzut-gradient scăzut stenoză aortică și fracție de ejecție redusă. **A.** Inițial, există un gradient mediu ventricular stâng (LV)-aortic (Ao) de 24 mmHg (prin Doppler) cu o suprafață calculată a valvei aortice (AVA) de 0,5 cm². Aici există o dilemă de diagnostic: reducerea suprafeței valvei aortice poate fi cauzată fie de stenoza aortică gravă, fie de disfuncția secundară a ventriculului stâng (LV), fie de un debit cardiac scăzut, situații în care nu există o forță suficientă pentru a deschide complet o valvă aortică ușor stenozată. **B.** În timpul perfuziei cu dobutamină, apare creșterea gradientului de presiune transvalvular la 55 mmHg, cu normalizarea volumului bătaie, ceea ce indică prezența unei stenoze aortice severe.

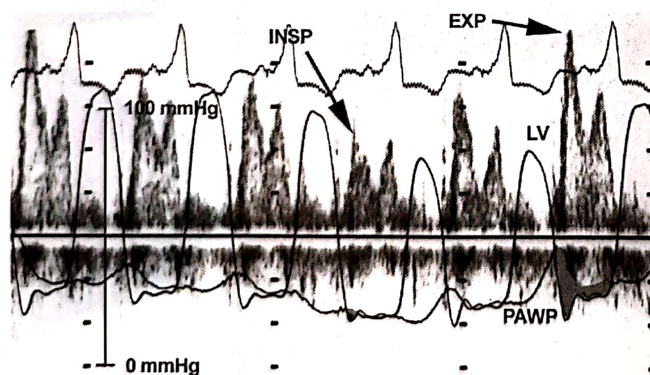


FIGURA 42-6

Ecocardiografie Doppler pulsat a fluxului transmitral înregistrată simultan cu presiunea capilară pulmonară blocată (PAWP) și presiunea în ventriculul stâng (LV) la un pacient cu pericardită constrictivă. Există o disociație a presiunilor intratoracică și intracardiacă, astfel încât PAWP scade mult mai mult în inspirație (INSP) față de presiunea în ventriculul stâng, determinând scăderea forței motrice la nivelul valvei mitrale. Rezultatul este reducerea vitezei fluxului transmitral. În expirație (EXP), fenomenele se inversează.

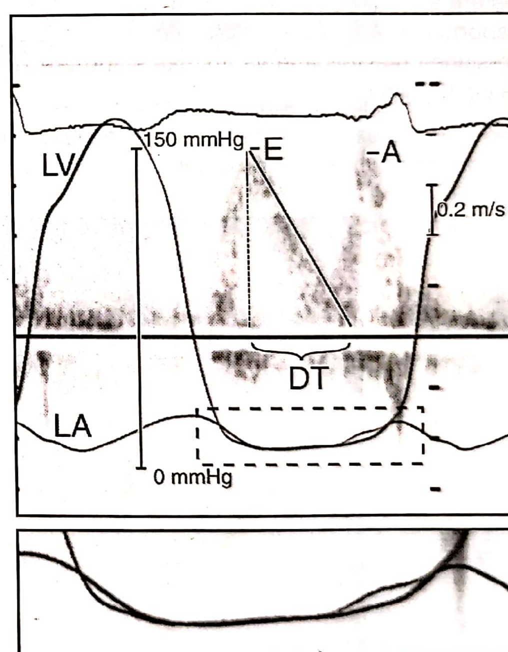


FIGURA 42-7

Ecocardiografie Doppler pulsat a vitezei fluxului de sânge la nivelul valvei mitrale, suprapusă pe presiunile atriului stâng (LA) și ale ventriculului stâng (LV). Viteza inițială (protodiastolică) a fluxului mitral (E) se corelează cu presiunea motrice la nivelul valvei mitrale. Timpul de decelerație (DT) indică modificările relative ale presiunii în atriul și ventriculul stâng când sângele începe să umple ventriculul stâng. Presiunea în ventriculul stâng crește pentru a egala presiunea din atriul stâng. Viteza A pe curba vitezei fluxului mitral este o reaccelerare a fluxului datorită contracției atriale. În mod normal, viteza E depășește viteza A. La acest pacient, acestea sunt egale, sugerând disfuncția diastolică ușoară (vezi Fig. 42-8).

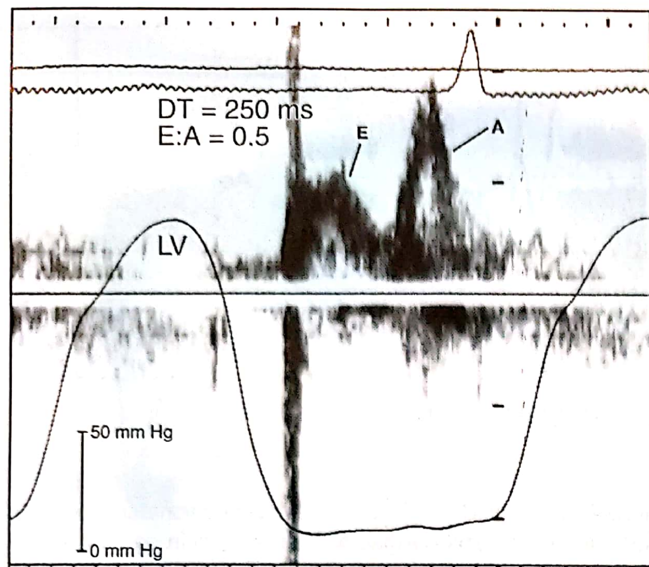


FIGURA 42-8
Curba de înaltă fidelitate a presiunilor în ventriculul stâng (LV) suprapusă pe curba vitezelor fluxului mitral, obținută prin ecocardiografie Doppler la un pacient cu disfuncție diastolică stadiul I. Există o scădere a umplerii protodiastolice și o creștere a umplerii în contracția atrială, ducând la scăderea raportului E:A și la prelungirea timpului de decelerare (DT). Presiunea diastolică în ventriculul stâng are valoarea normală de 12 mmHg.

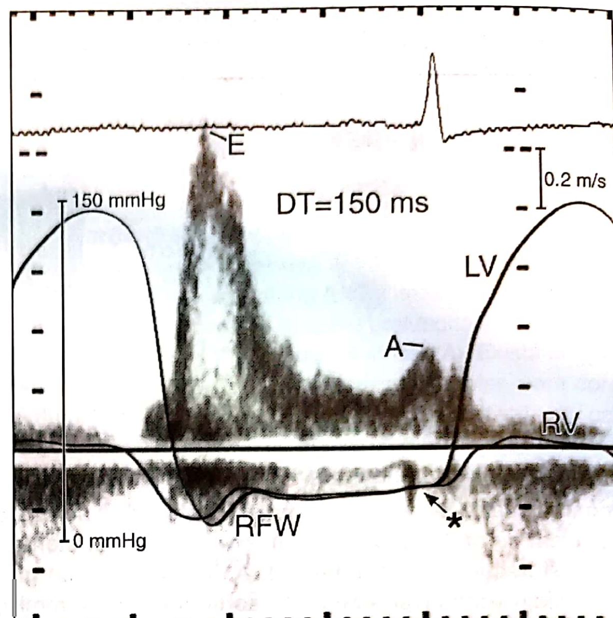


FIGURA 42-9
Curba de înaltă fidelitate a presiunilor în ventriculul stâng (LV) și ventriculul drept (RV), suprapusă pe curba vitezelor fluxului mitral obținută prin ecocardiografie Doppler la un pacient cu disfuncție diastolică stadiul III. Există o restricție de umplere, cu o viteză protodiastolică crescută [undă de umplere rapidă (RFW)] și o viteză scăzută a contracției atriale, ceea ce duce la un raport înalt E:A cu timp scurt (150 s) de decelerare (DT). Atât presiunea diastolică din LV, cât și cea din RV sunt crescute (*).

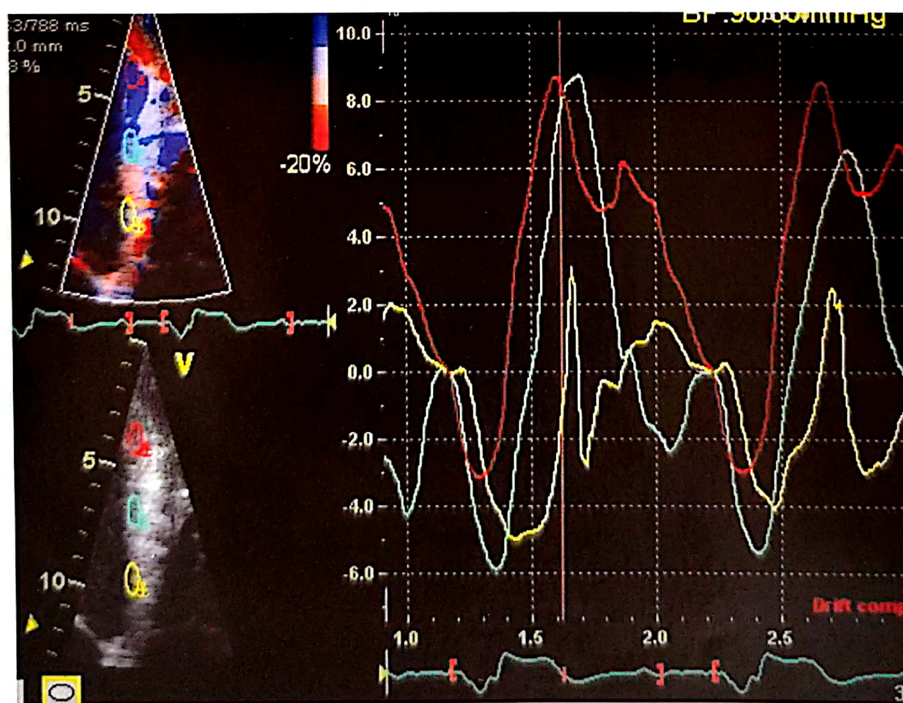


FIGURA 42-10
Imagini pentru rata de dezvoltare a tensiunii parietale cu disfuncție severă a ventriculului stâng, ilustrând contracția dissincronă. Rata de dezvoltare a tensiunii parietale este măsura deformării regionale (sau contracția) și poate fi utilizată pentru examinarea gradului de contracție a ventriculului, pentru a selecționa pacienții care au nevoie de pacing biventricular. În imagine se văd diferite rate de dezvoltare a contracției parietale în timp, ale septului bazal (linia galbenă), ale septului mediu (linia albastră) și ale septului apical (linia roșie).

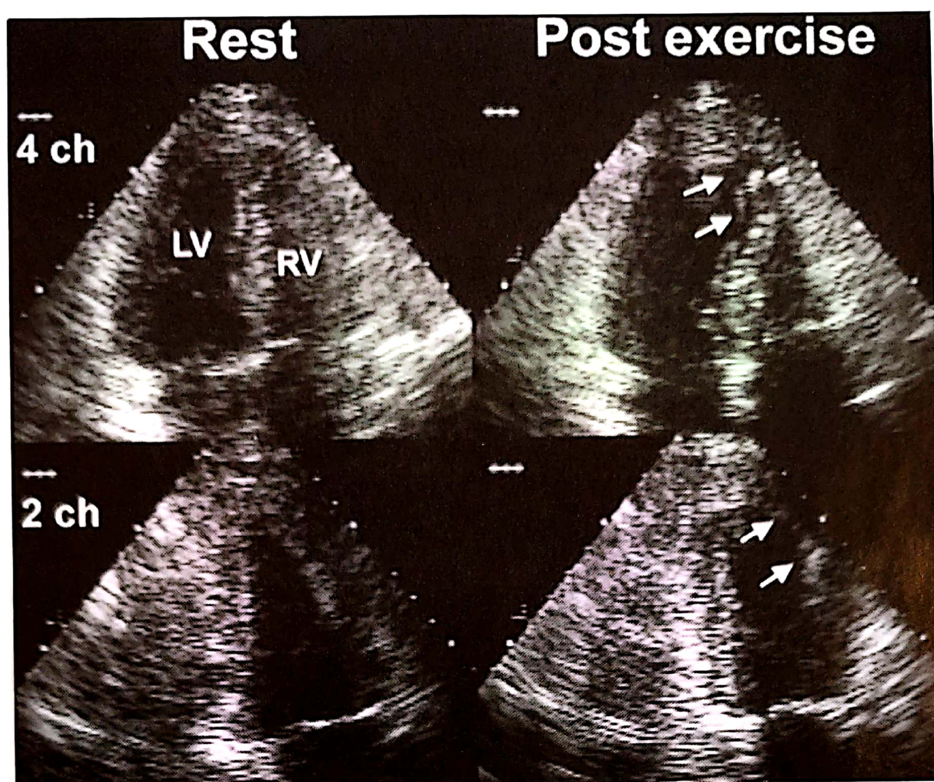


FIGURA 42-11
Imagini care demonstrează tulburări regionale ale motilității în timpul unei ecocardiografii de efort la un pacient cu boală coronariană cunoscută. **Stânga:** imaginile sistolice în repaus arată contracție simetrică a tuturor segmentelor miocardului. Imaginea superioară este o vedere apicală patru-camere, iar cea inferioară este o vedere apicală două-camere. **Dreapta:** imaginile sistolice imediat după efort arată tulburare regională a motilității în segmentele anterior și apical (săgețile). LV, ventricul stâng; RV, ventricul drept (*după J. K. Oh și colab.: The Echo Manual*, 2d ed. Philadelphia, Lippincott Williams and Willkins, 1999, cu permisiune).

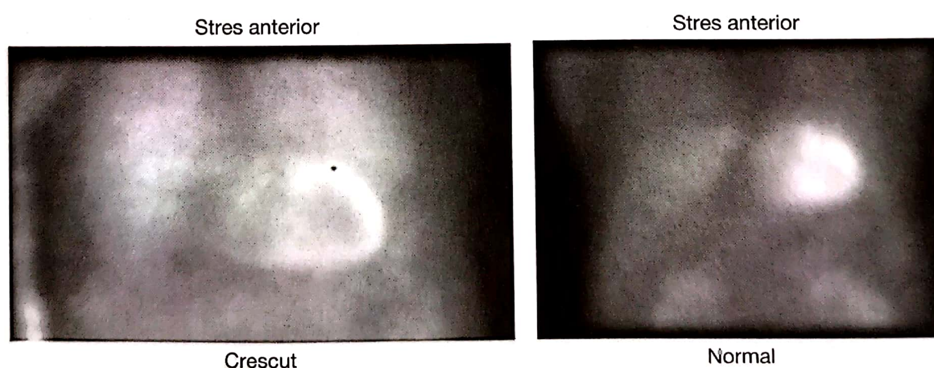


FIGURA 42-12
Evaluare imagistică anterioară cu taliu la efort, care arată creșterea captării la nivelul plămânului stâng (intensitate în plămâni > 50% față de inimă) și captare pulmonară dreaptă normal (intensitate în plămâni < 50% față de inimă).

Captarea pulmonară crescută a taliului poate fi observată imediat după stres, reflectând creșterea presiunii capilare pulmonare blocate, apărând în prezența unei boli coronariene grave și/sau a unei disfuncții de ventricul stâng.

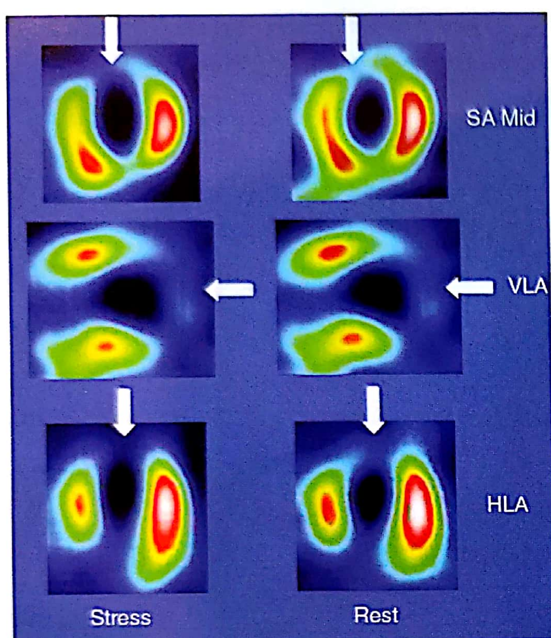


FIGURA 42-13

Scanare cu adenozină ^{99m}Tc sestamibi la un pacient în vârstă de 50 de ani, care are un infarct miocardic anterior în antecedente. Evaluarea de stres (stânga) arată un defect mare implicând apexul și pereții anteriori (săgețile albe), cu modificări mici ale celorlalte imagini (săgeți albe), semnificând un defect fix fără accentuarea ischemiei la efort. SA, ax scurtat în mijlocul ventriculului stâng; VLA, ax lung vertical; HLA, ax lung orizontal. Avantajele relative ale ^{201}Tl și ^{99m}Tc sunt explicate în Tabelul 42-1. Calitatea mai bună a imaginii și a evaluării funcției ventriculare oferită de compușii de ^{99m}Tc a contribuit la utilizarea lor frecventă pentru testarea imagistică de stres, deși atât compușii marcați cu ^{201}Tl, cât și cu ^{99m}Tc oferă imagini ale perfuziei miocardice utile clinic la majoritatea pacienților. În unele centre se efectuează protocolul "dual-isotope", în care se folosește ^{201}Tl pentru examinarea inițială de repaus și compuși marcați cu ^{99m}Tc pentru examinarea de stres, în primul rând pentru comoditatea pacientului și a programării.

TABELUL 42-1.

AVANTAJE RELATIVE ALE ^{201}TALIULUI ȘI ALE ^{99M}TECHNEȚIULUI
Taliul
Cost radiofarmaceutic scăzut
Măsurarea captării pulmonare crescute
Absorbție intestinală și hepatobiliară scăzute
Detectarea ischemiei de repaus (miocardul hibernant)
Technețiu
Calitate mai bună a imaginilor (în special la pacienții obezi)
Evaluarea funcției ventriculare (SPECT)
Timp de realizare scurtat
Protocol imagistic scurtat (pacient/comoditatea programării)
Imagistică de urgență în infarctul miocardic și angina pectorală instabilă
Cuantificare superioară
SPECT, tomografia cu emisie de fotoni.

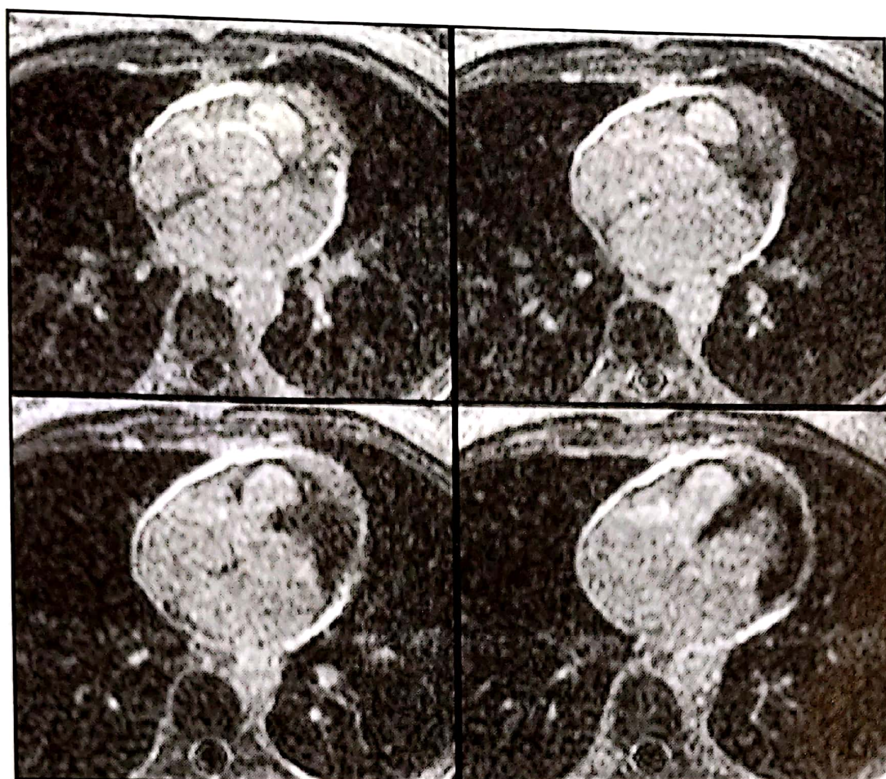


FIGURA 42-14
Imagini RMN cu contrast la un pacient cu pericardită constrictivă, care arată îngroșarea anormală a pericardului.



FIGURA 42-15
RMN cu contrast întârziat la un pacient cu infarct ventricular stâng apical (sus). Scanarea cordului la 10-20 de minute după injectarea de gadoliniu identifică țesutul infarctizat (vizibil ca imagine albă densă), deoarece țesutul necrozat are volum extracelular mai mare și reține o cantitate relativ crescută de substanță de contrast.



FIGURA 42-16
RMN la un pacient cu mixom ventricular drept, care se vede ca o structură alungită strălucitoare în tractul de ejecție al ventriculului drept.

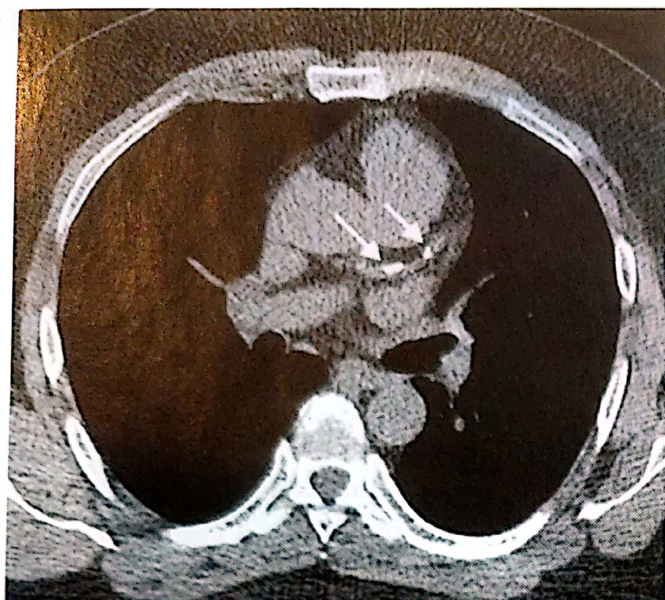


FIGURA 42-17
CT cu fascicul de electroni, fără contrast, care evidențiază două focare mici de calcificare în artera coronară descendentă anterioară stângă (săgețile).

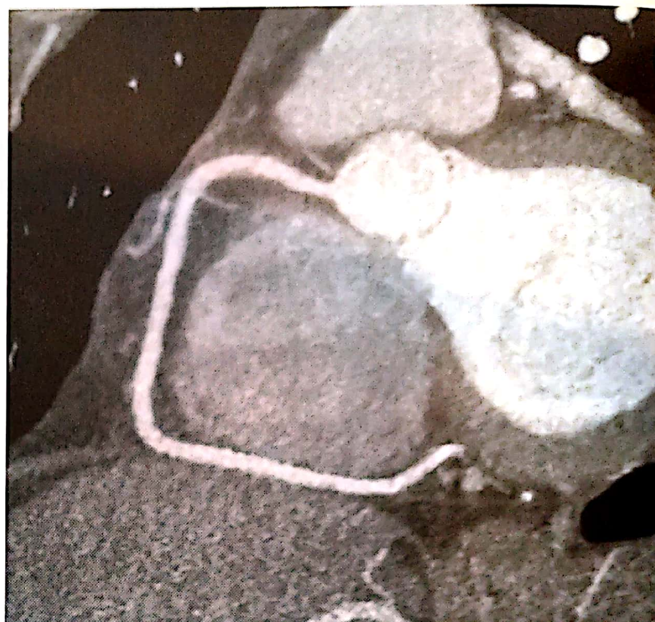


FIGURA 42-18
Angiogramă CT coronariană care arată artera coronariană dreaptă normală.

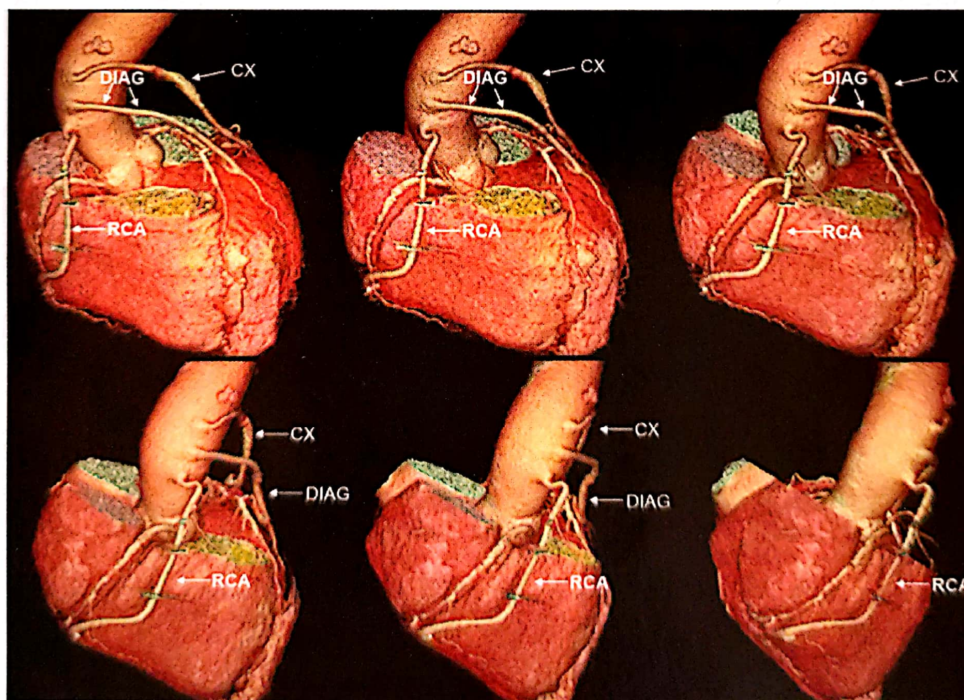


FIGURA 42-19
Reconstrucția tridimensională a unei angiograme CT care evidențiază trei bypassuri coronariene cu grefa de venă safenă în diferite perspective. În stânga sus este vedere postero-inferioară a cordului și a grefelor. Cordul este rotat secvențial în sensul acelor de ceasornic, de la stânga la dreapta, pentru a ilustra capacitatea angiografiei CT de a vizualiza grefele de venă safenă. RCA, grefa de venă safenă în artera coronară dreaptă; CX, grefă de venă safenă la artera coronară circumflexă; DIAG, grefă de venă safenă în artera diagonală.

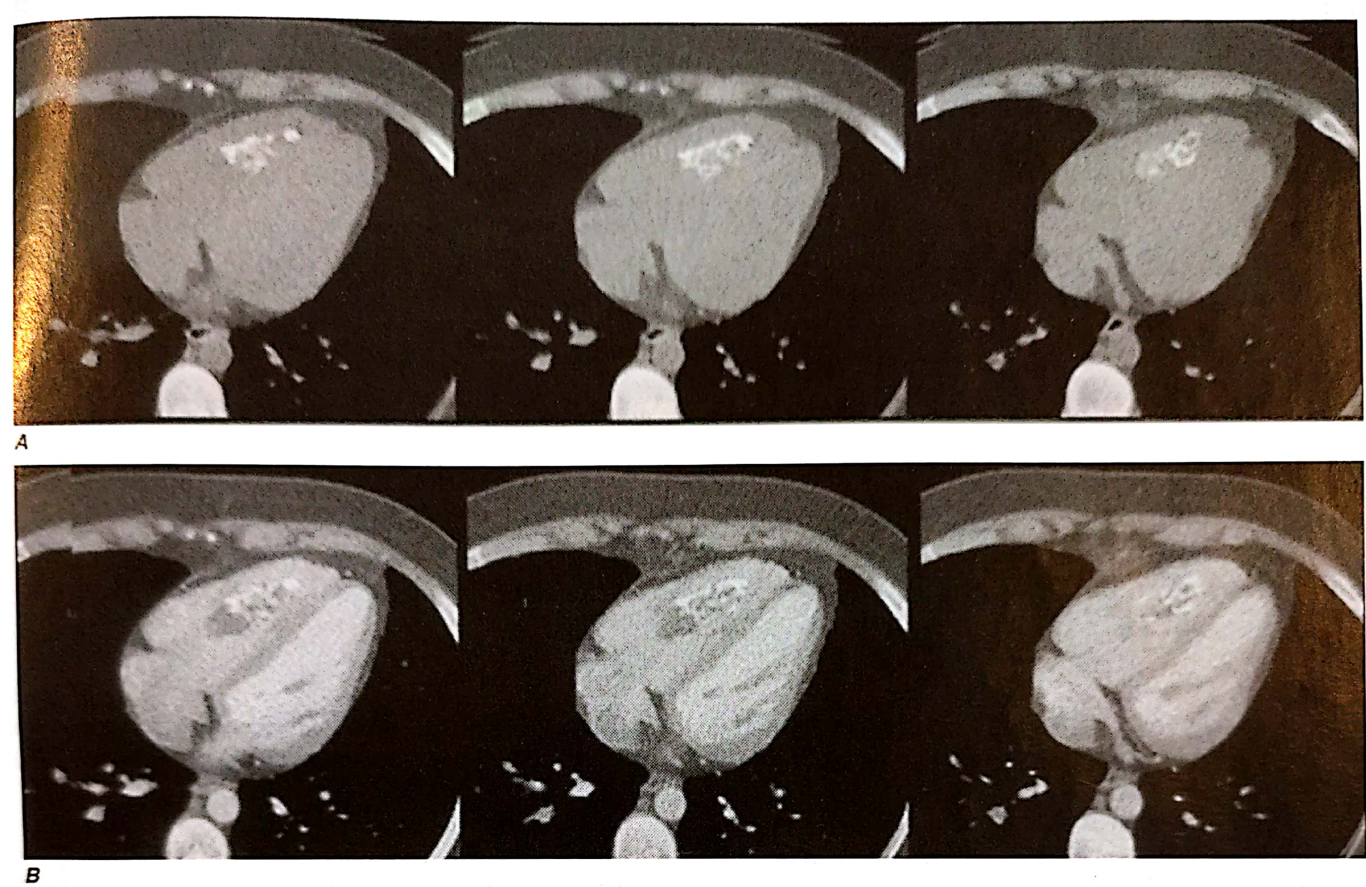


FIGURA 42-20
CT cardiac care evidențiază o masă calcificată în ventriculul drept și care la examenul anatomopatologic s-a dovedit a fi un trombus. Calcificarea se vede ca un semnal luminos atât în imaginile fără substanță de contrast, cât și în cele cu contrast.

CAPITOLUL 43

ATLAS DE ARITMII CARDIACE

Ary L. Goldberger

Electrocardiogramele prezentate în acest atlas completează capitolele 15 și 16.

Toate figurile sunt preluate de la ECG Wave-Maven, Copyright 2003, Beth Israel Deaconess Medical Center, disponibile pe *http://ecg.bidmc.harvard.edu*. Numărul cazului este trecut în paranteză.

În acest capitol sunt utilizate următoarele prescurtări:

FA	fibrilație atrială
AV	atrioventricular
TRAV	tahicardie prin reintrare atrioventriculară
HVS	hipertrofie ventriculară stângă
IM	infarct de miocard
BRD	bloc de ramură dreaptă
BRS	bloc de ramură stângă
VL	ventricul drept
VR	ventricul stâng
TV	tahicardie ventriculară
WPW	sindrom Wolff-Parkinson-White

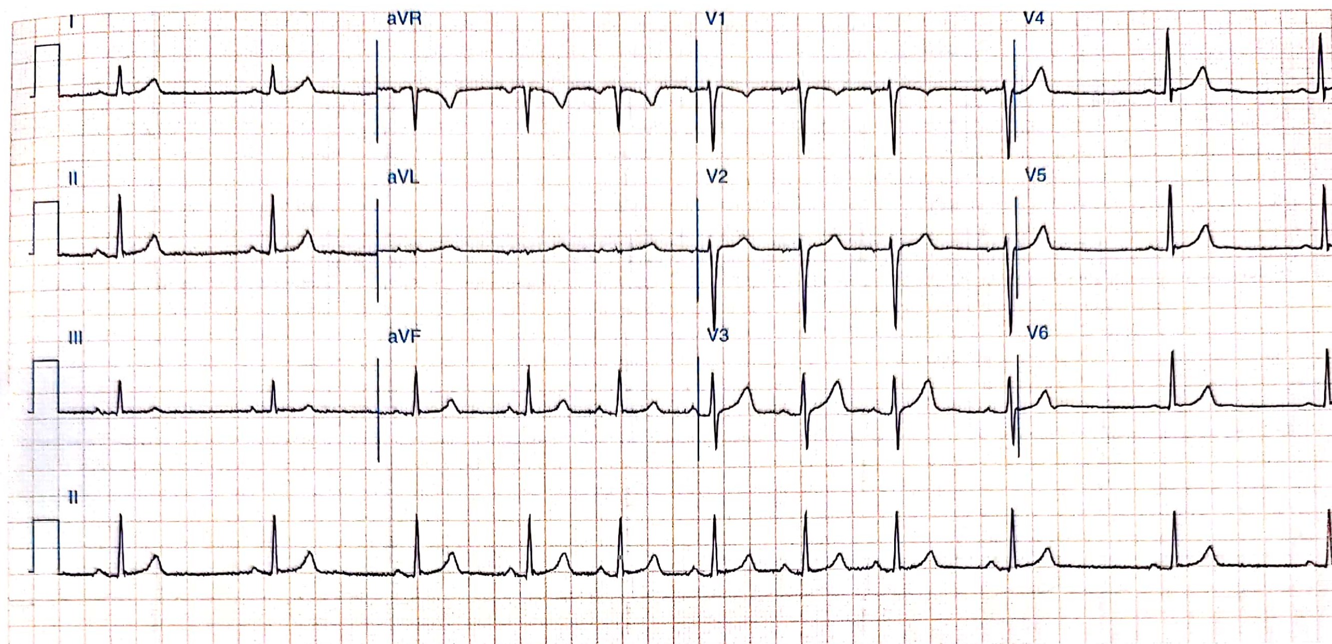


FIGURA 43-1
Aritmie sinusală respiratorie, o manifestare fiziologică la o femeie tânără și sănătoasă. Frecvența pacemakerului sinusal este încetinită la începutul înregistrării în expirație, apoi crește în timpul inspirației și scade din nou în expirație (cazul 245).

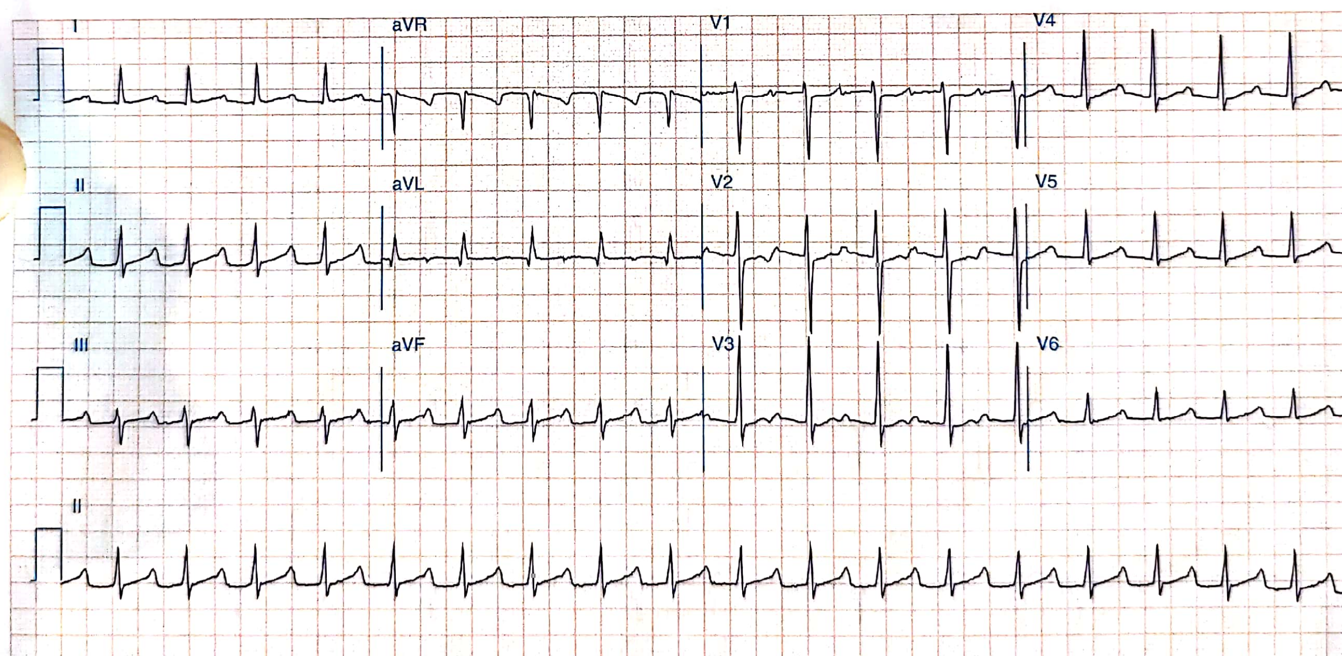


FIGURA 43-2
Tahicardie sinusală (110/minut) cu bloc AV de gradul întâi (interval PR = 0,28 secunde). Unda P este vizibilă după ST-T în V_1-V_3. Tahicardia atrială poate determina un aspect asemănător (cazul 262).

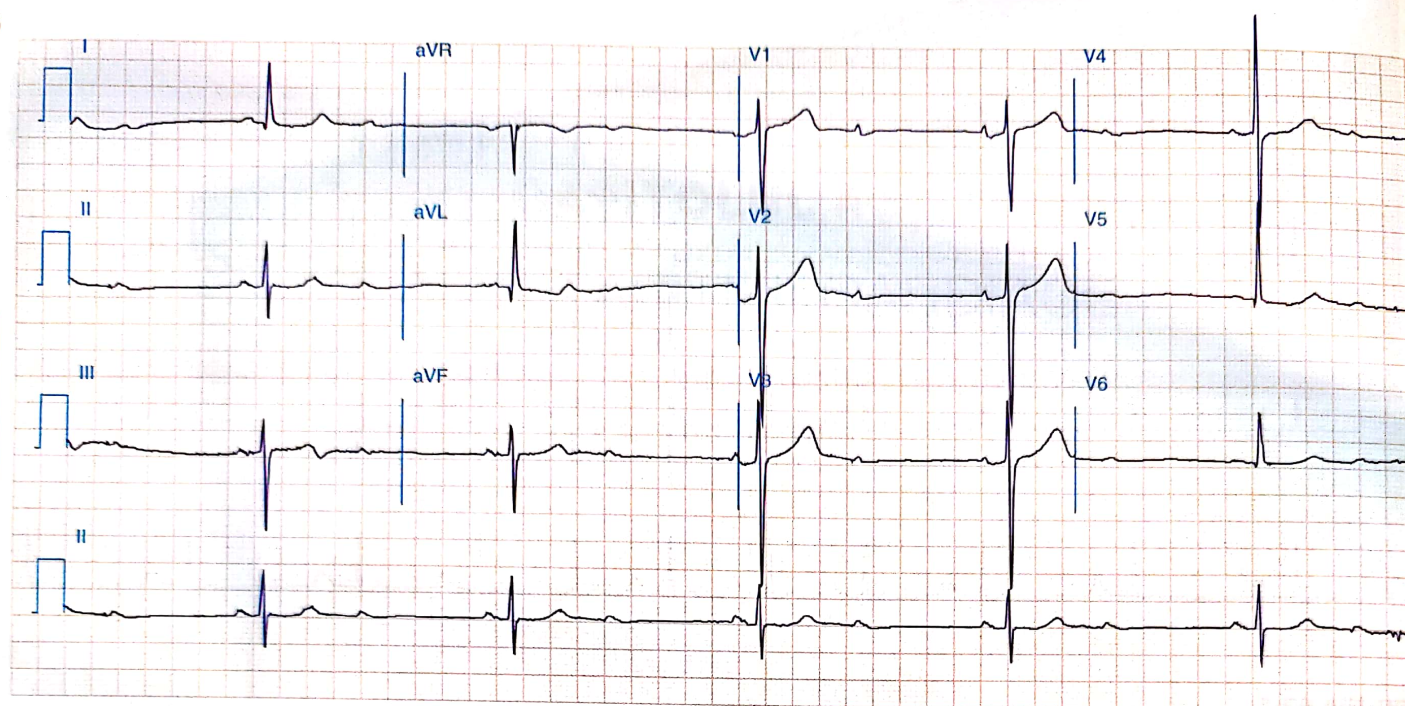


FIGURA 43-3

Ritm sinusal (frecvența cardiacă este de aproximativ 62/minut) cu bloc AV 2:1 cauzând o bradicardie marcată (cazul 5).

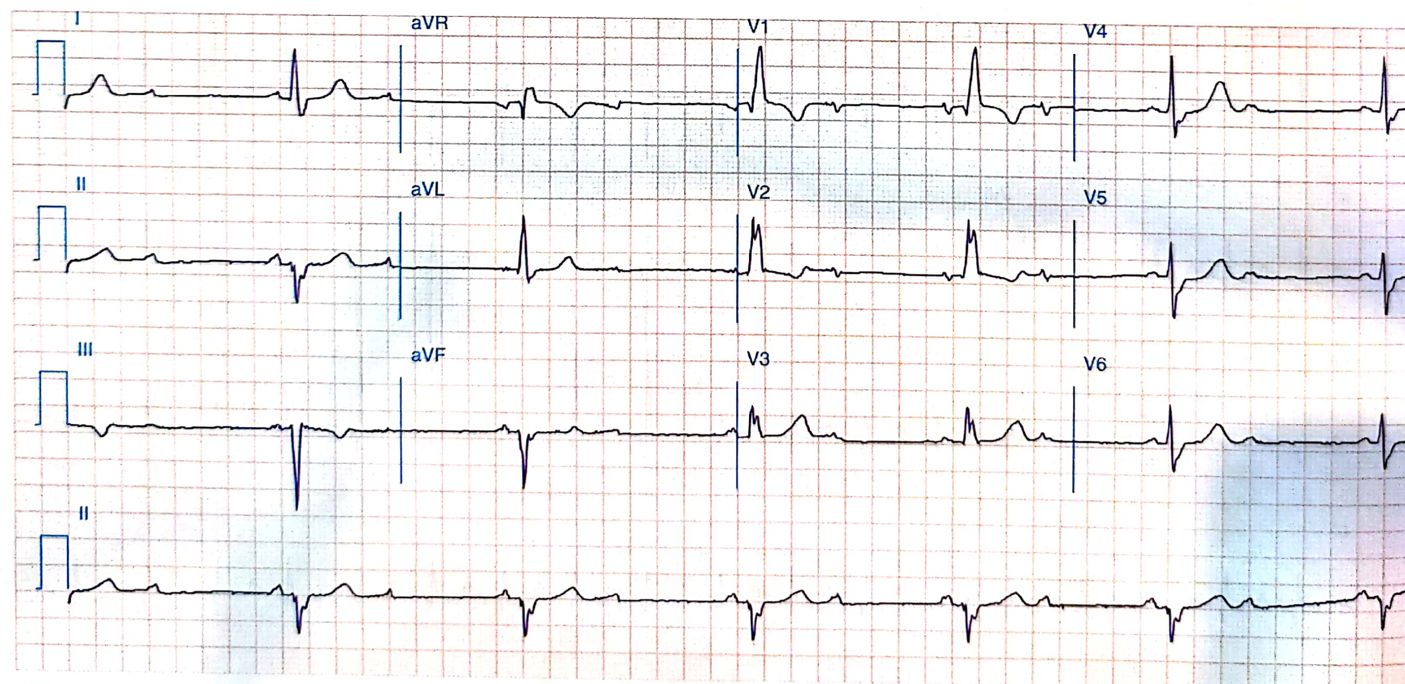


FIGURA 43-4

Ritm sinusal normal cu bloc AV 2:1. Anomalie atrială stângă. **BRD** cu **bloc fascicular anterior stâng**. Posibil **infarct miocardic inferior** (cazul 68).

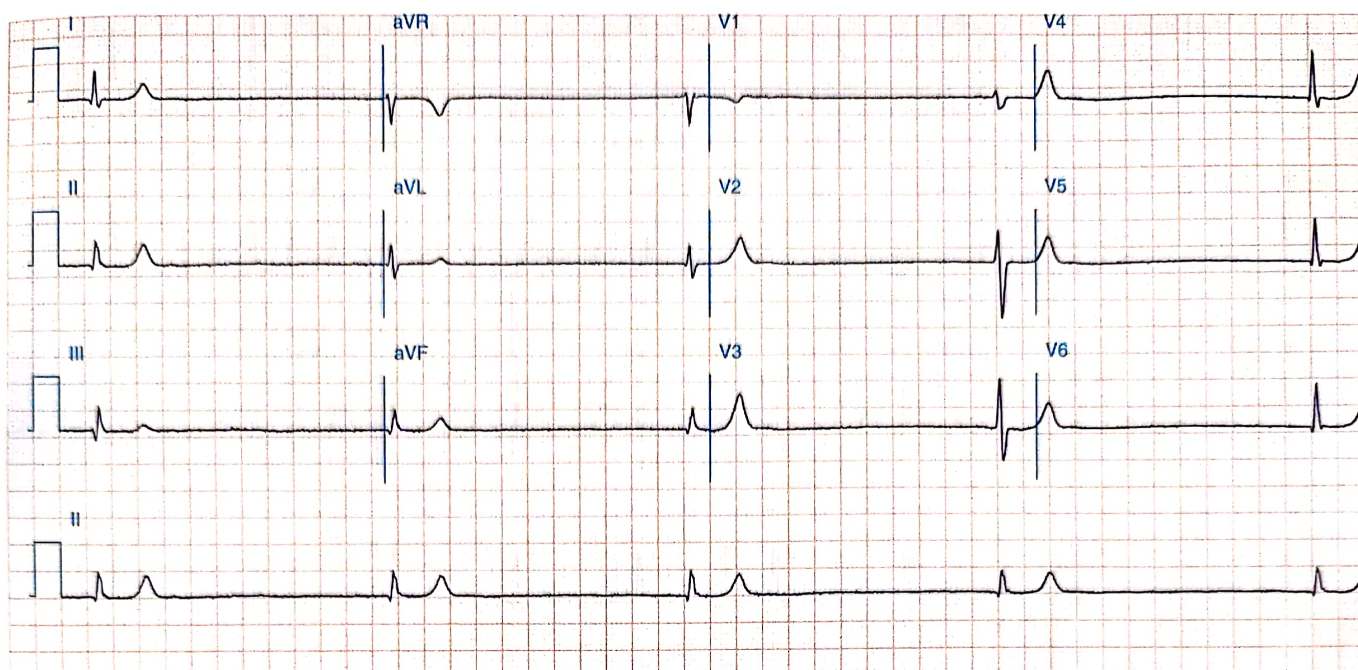


FIGURA 43-5

Bradicardie joncțională marcată (25 bătăi/minut). Frecvența este regulată, linie izoelectrică între complexele QRS îngustate, fără unde P. Pacientul a fost tratat cu atenolol, cu **posibil sindrom de sinus bolnav subiacent** (cazul 132).

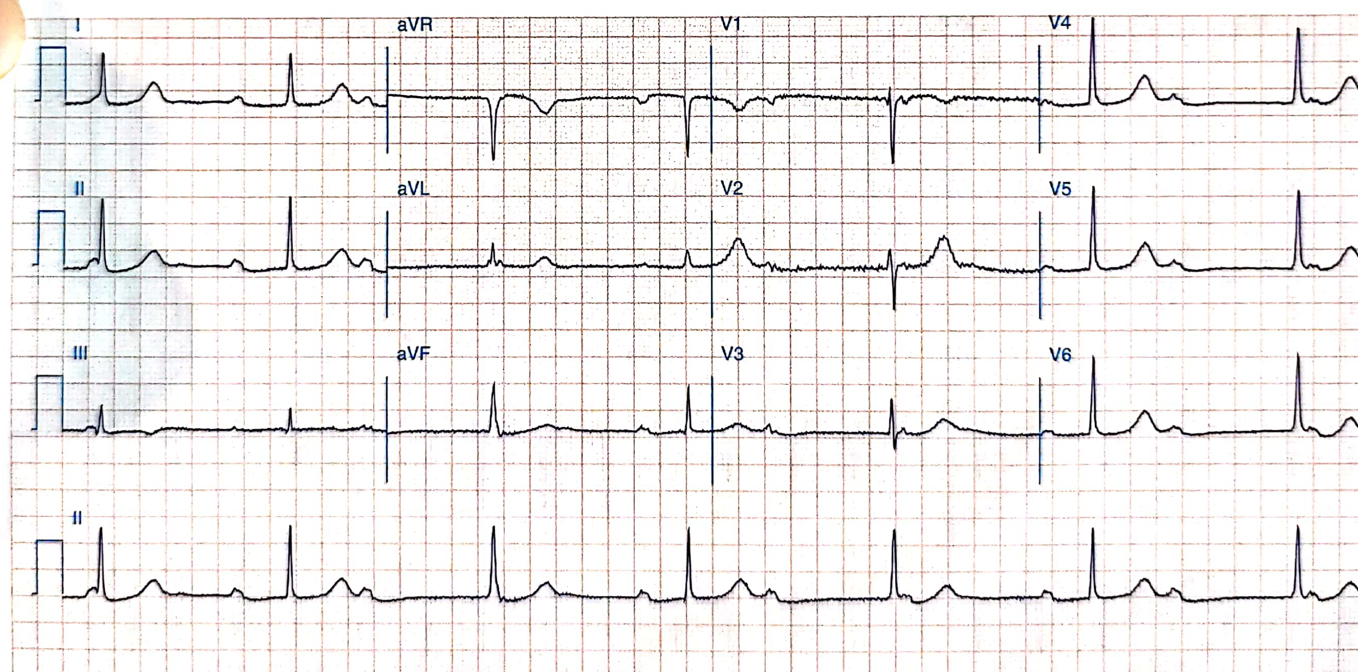


FIGURA 43-6

Ritm sinusal cu o frecvență de 64/minut, cu **bloc AV de gradul al treilea** (complet) cu o frecvență de 40/minut. Complexul QRS îngustat indică un pacemaker AV joncțional. **Anomalie atrială stângă** (cazul 219).

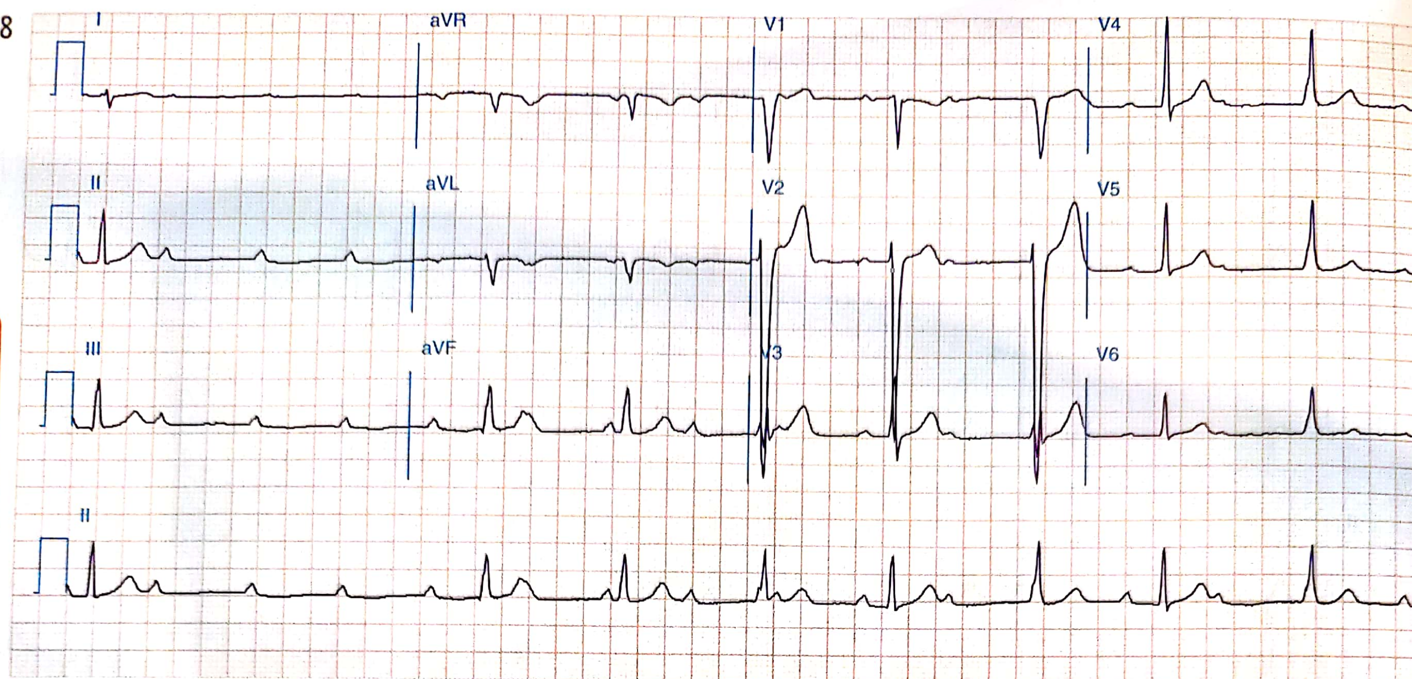


FIGURA 43-7

Ritm sinusal cu o frecvență de 90/minut, cu **bloc AV de gradul al treilea (complet)** și pacemaker AV joncțional cu o frecvență de 60/minut cu o extrasistolă ocazională, la un pacient cu **cardită Lyme** (cazul 161).

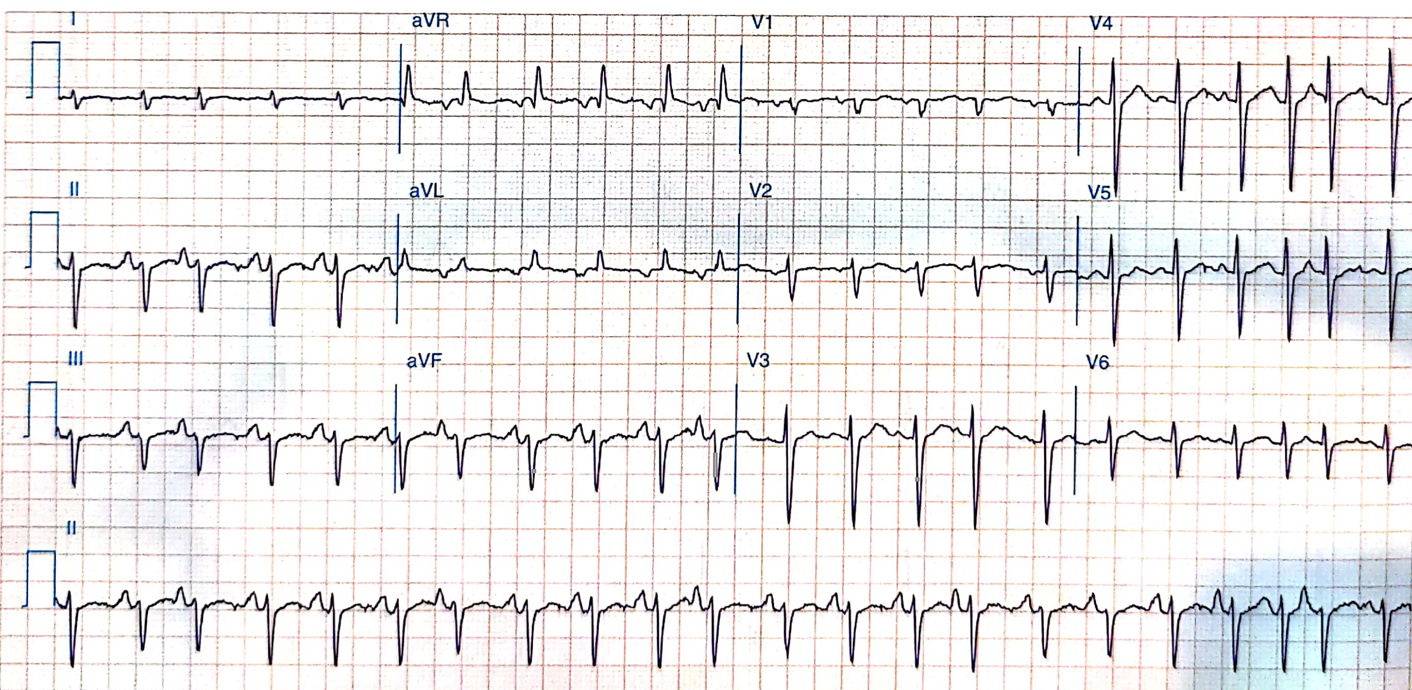


FIGURA 43-8

Tahicardie atrială multifocală cu unde P de morfologie variată și intervale P-P diferite; supraîncărcare atrială dreaptă cu unde P ascuțite în DII, DIII și AVF; ax superior; progresie scăzută a undei R cu tranziție întârziată în derivațiile precordiale la un pacient cu **boală pulmonară obstructivă severă** (cazul 42).

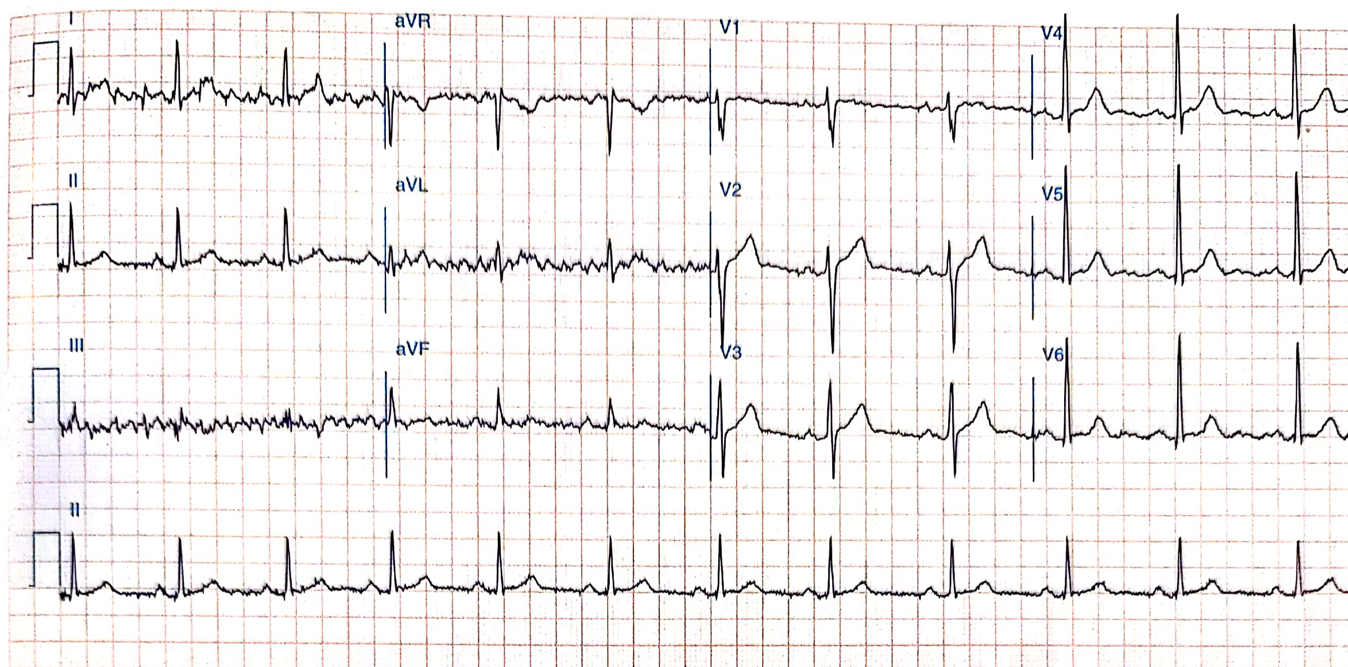


FIGURA 43-9

Ritm sinusal normal la un pacient cu **boală Parkinson.** Artefacte generate de tremor, cel mai bine văzute în derivațiile membrelor. Aceste **artefacte generate de tremor** pot fi uneori confundate cu fibrilația/flutterul atrial (cazul 76).

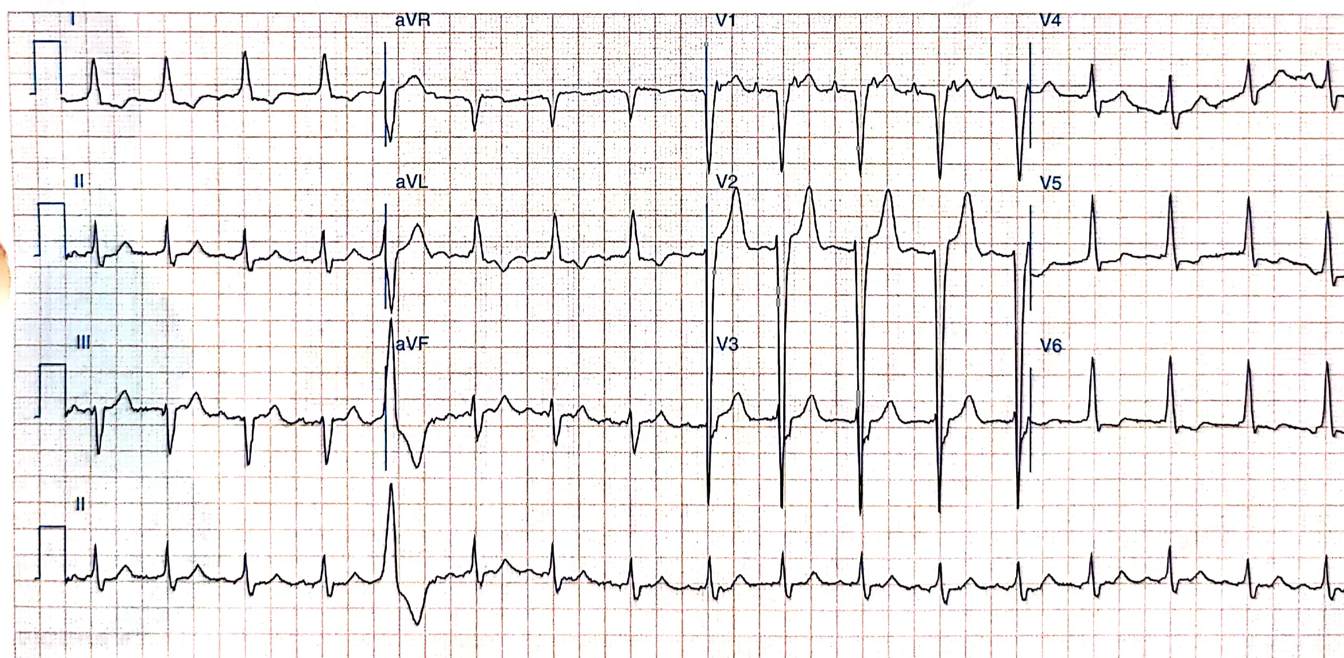


FIGURA 43-10

Tahicardie atrială cu o frecvență atrială de 200/minut (vezi derivația V_1), **bloc AV 2:1** și un complex ventricular prematur. De asemenea, sunt prezente: HVS cu defect de conducere intraventricular și progresie precordială lentă a undei R (nu se poate exclude un IM vechi) (cazul 83).

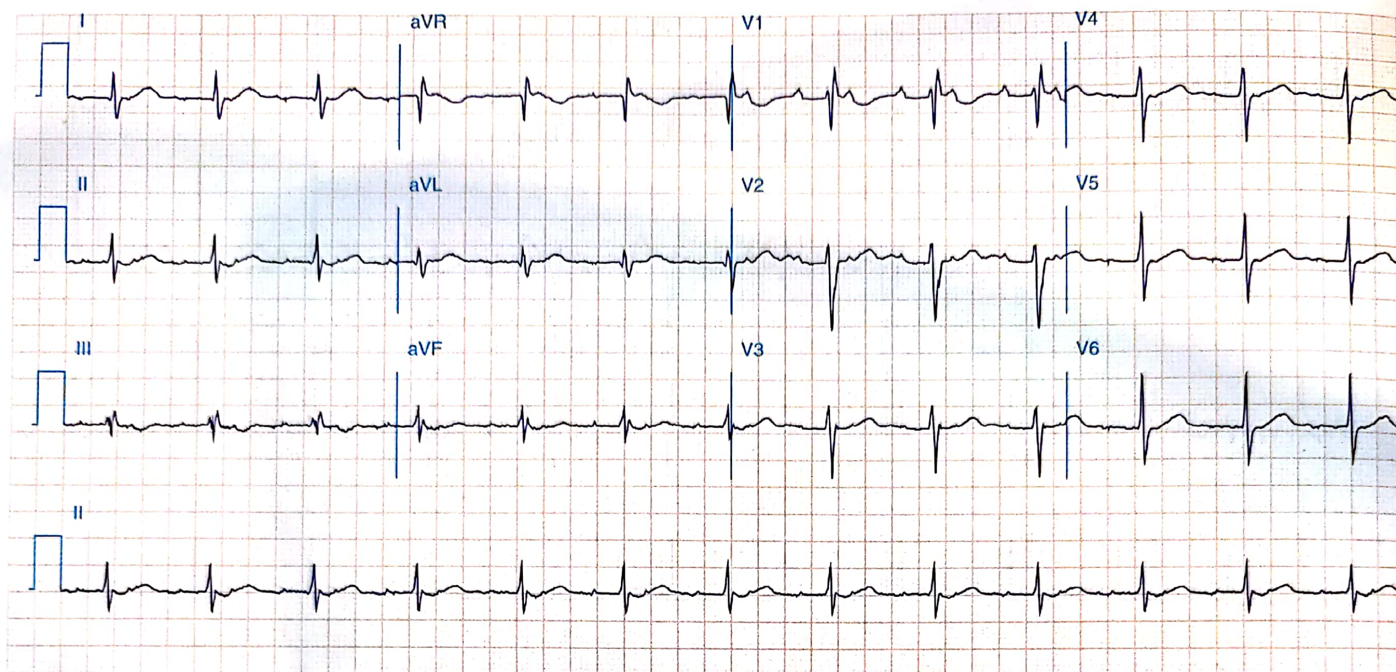


FIGURA 43-11

Tahicardie atrială cu **bloc AV 2:1.** Undele P neconduse („extra") urmează imediat după complexele QRS și se văd cel mai bine în derivația V_1. De asemenea, există BRD incomplete și prelungire QT de graniță (cazul 61).

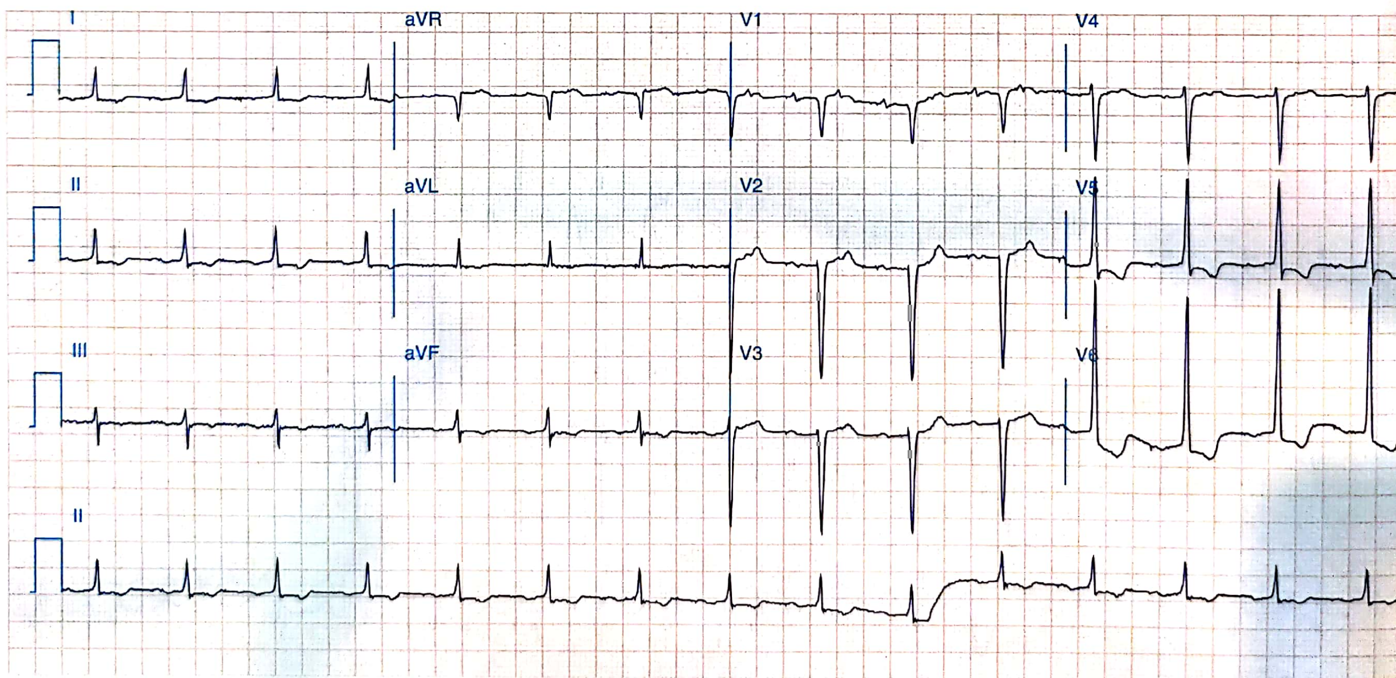


FIGURA 43-12

Tahicardie atrială [frecvență 180/minut cu bloc AV 2:1 (vezi derivația V_1)]. HVS (prin voltajul din derivațiile precordiale stângi); progresie lentă a undei R (V_1-V_4) compatibilă cu un IM vechi anteroseptal (cazul 50).

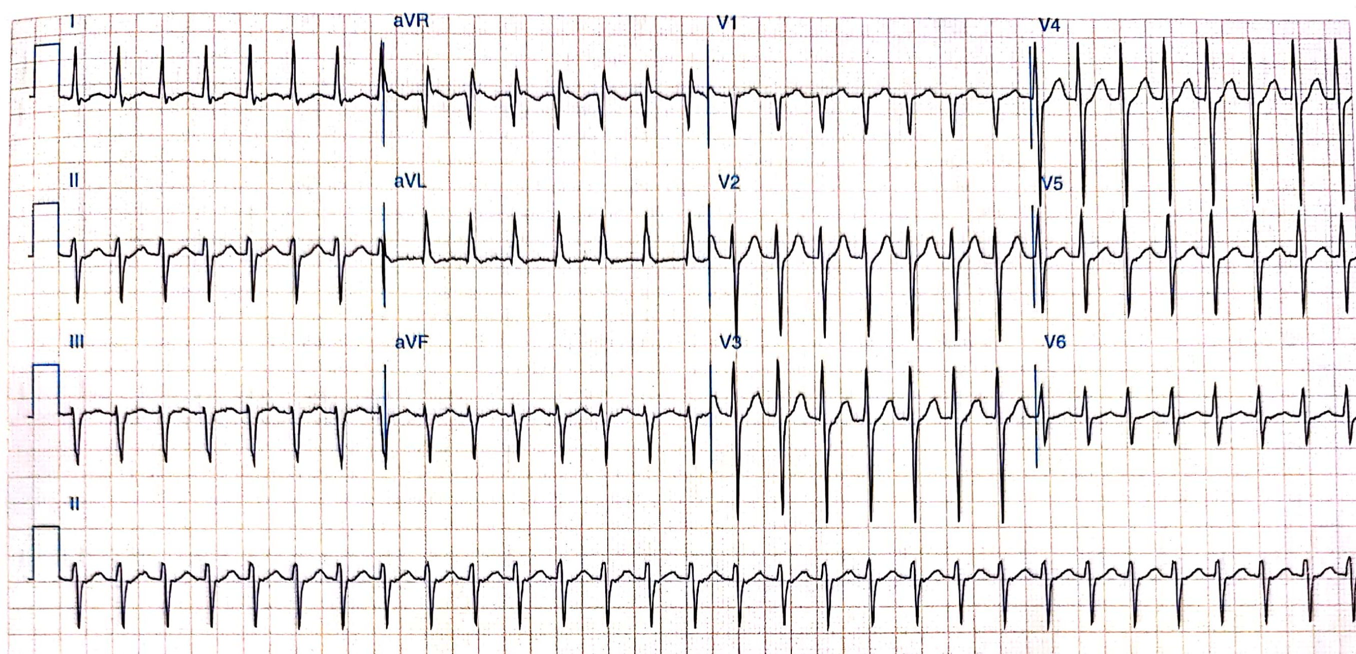


FIGURA 43-13
Tahicardie prin reintrare nodală AV la o frecvență de 150/minut (cazul 7).

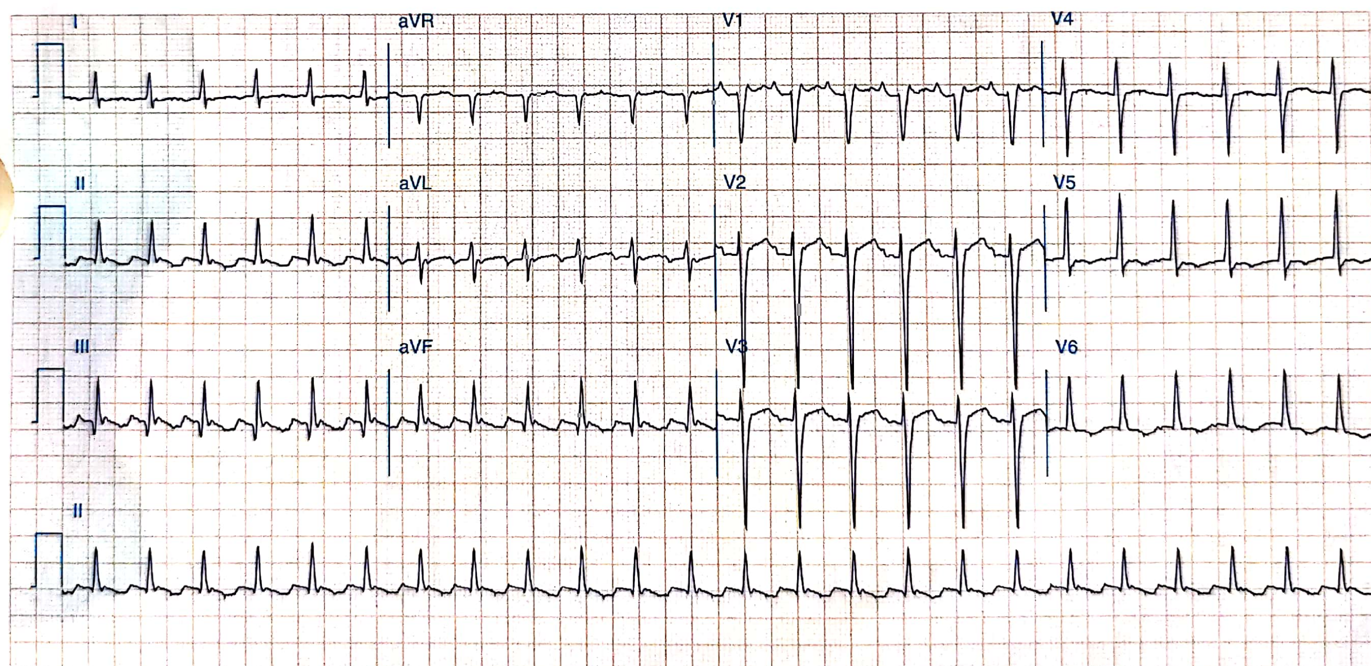


FIGURA 43-14
Flutter atrial cu conducere 2:1. Unde atriale extra la începutul segmentului ST, care se văd, de exemplu, în derivațiile II și V_1 (cazul 57).

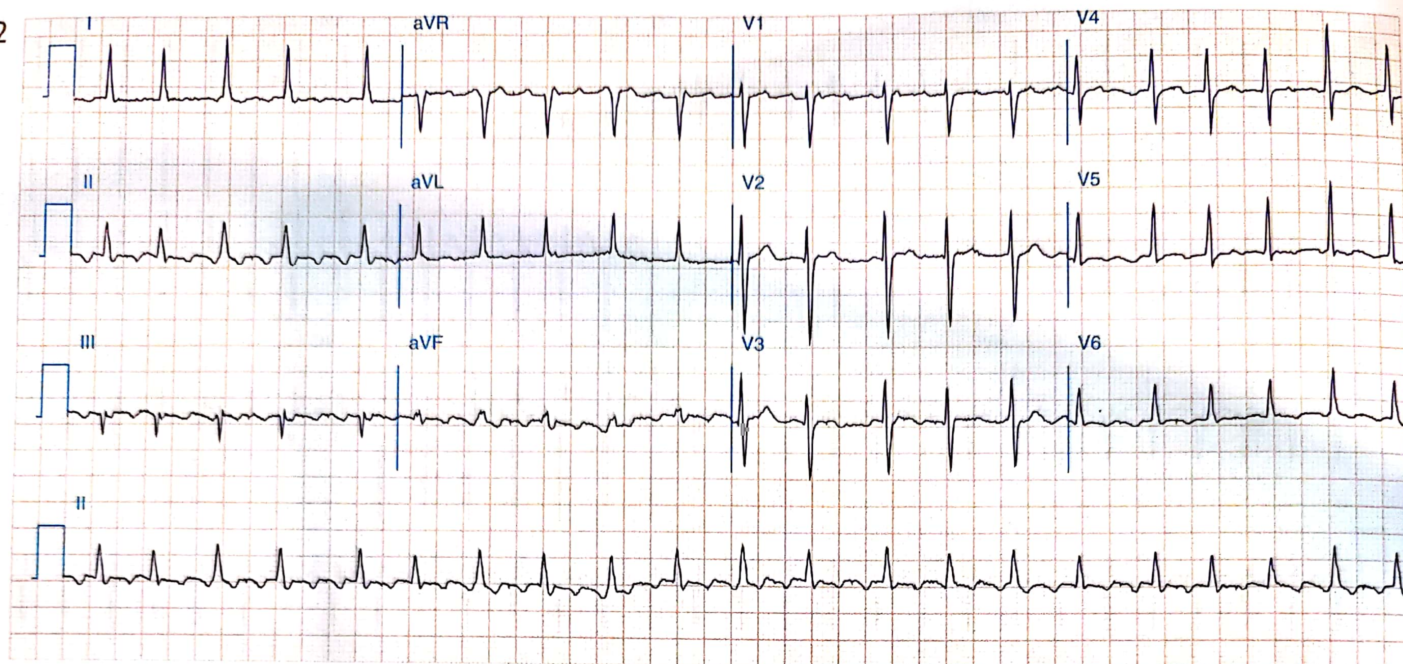


FIGURA 43-15
Flutter atrial cu frecvență atrială 300/minut și conducere 2:1 sau 3:1. Undele de flutter se văd cel mai bine în derivația II (cazul 35).

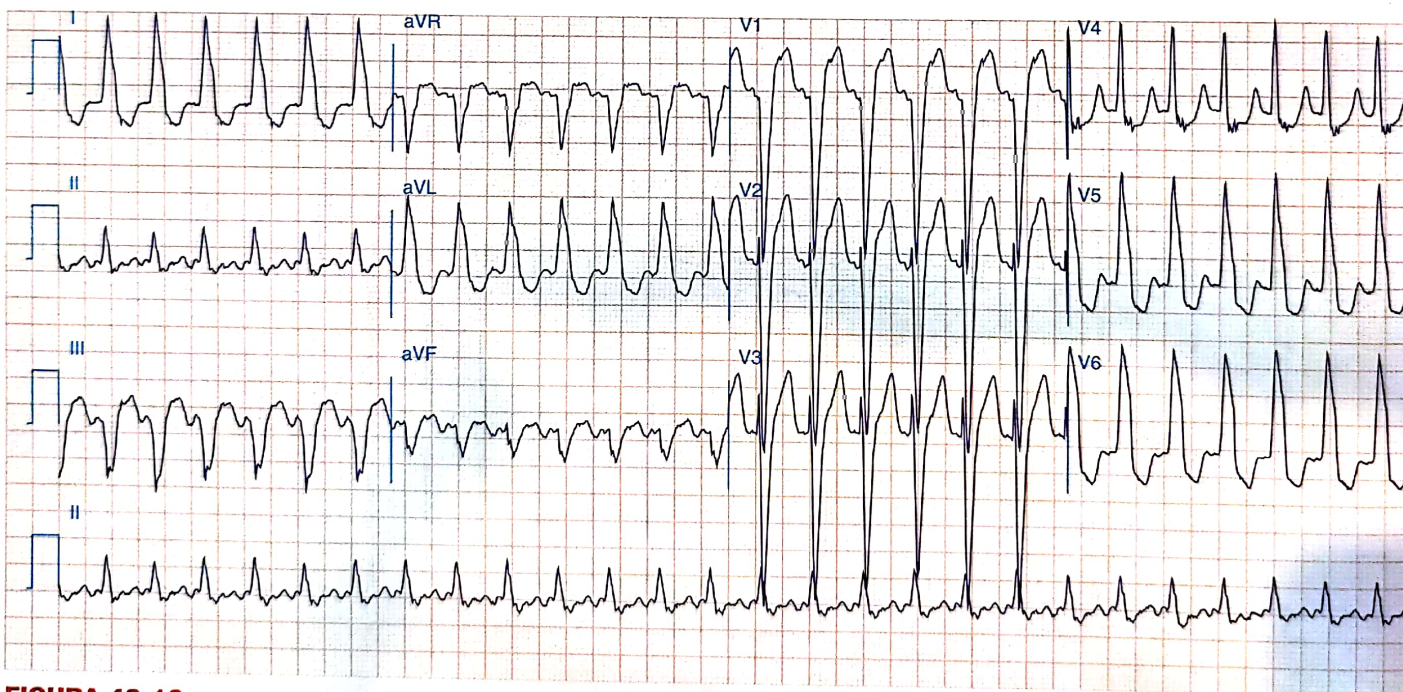


FIGURA 43-16
Tahicardia cu complexe largi. Flutter atrial cu conducere 2:1 și BRS; a nu se confunda cu TV. Activitatea atrială este prezentă în derivația II la o frecvență de 320/minut (cazul 64).

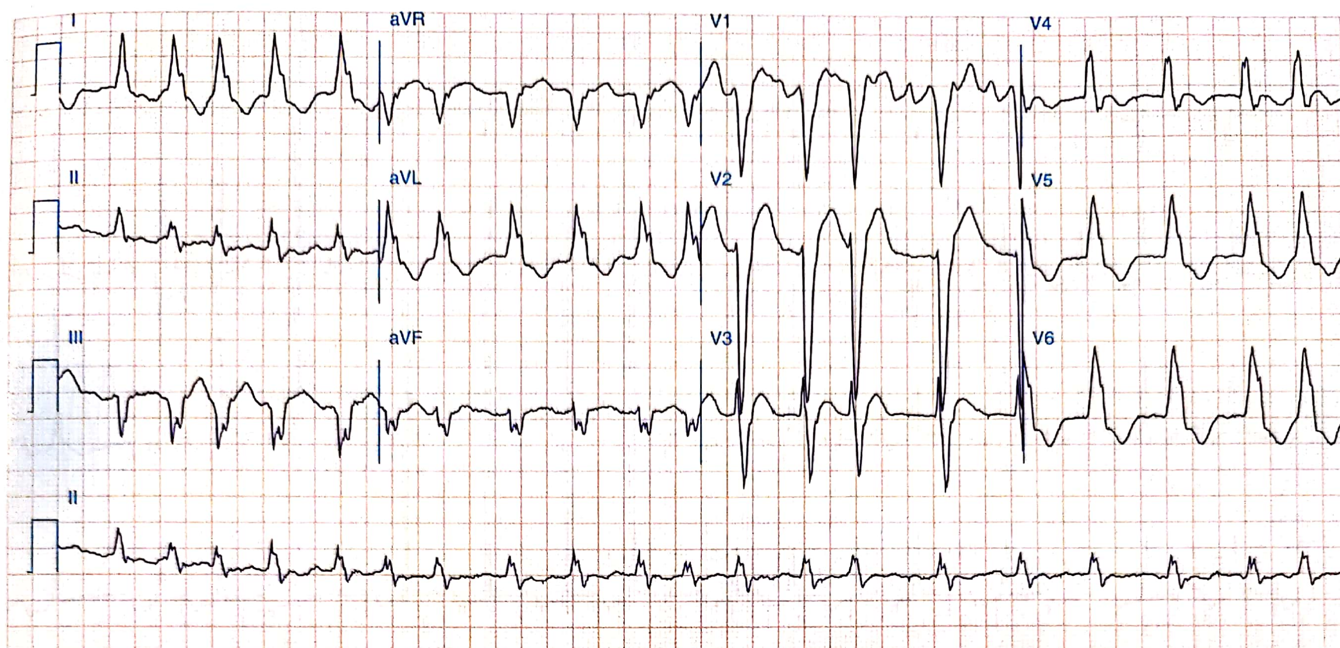


FIGURA 43-17
FA cu BRS. Ritmul ventricular este complet neregulat (cazul 170).

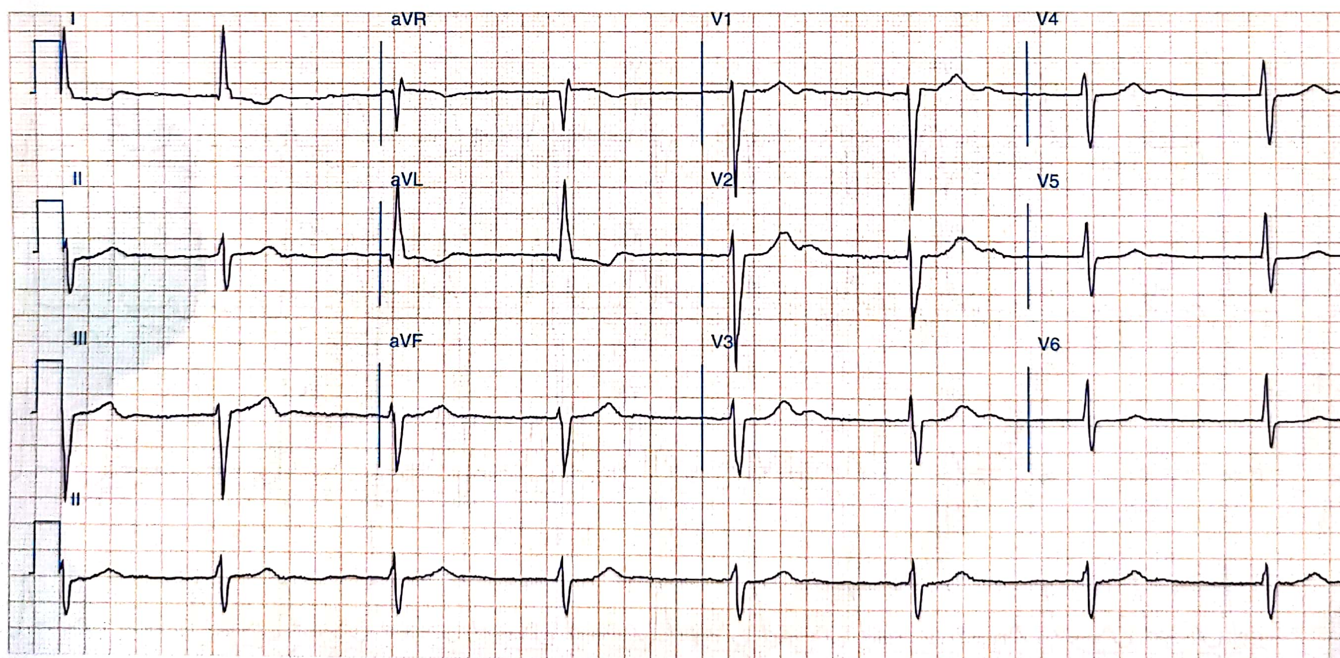


FIGURA 43-18
FA cu bloc cardiac complet și mecanism de scăpare joncțională care cauzează un răspuns ventricular regulat lent (45/minut). Complexele QRS arată un defect de conducere intraventriculară cu deviație axială stângă și HVS. Prelungirea Q-T (U) (cazul 73).

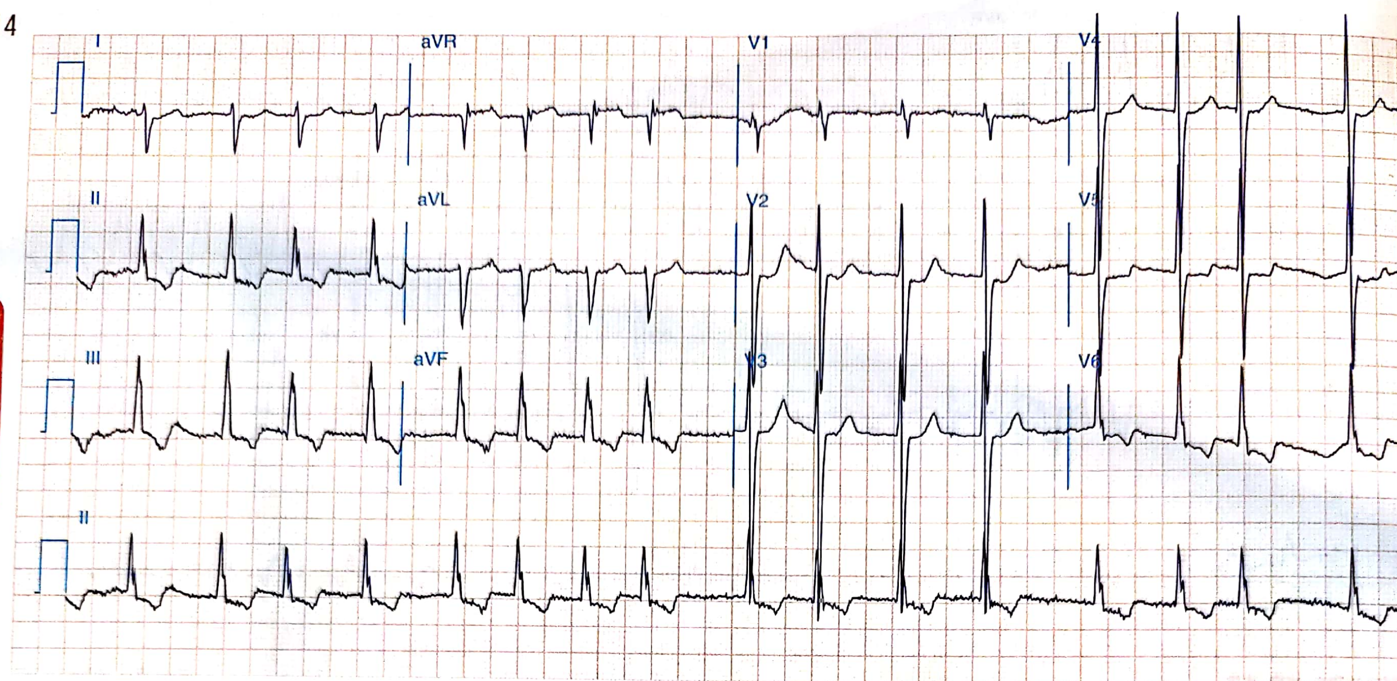


FIGURA 43-19
FA cu deviație axială stângă și HVS. Traseul sugerează hipertrofie biventriculară la un pacient cu **stenoză mitrală** și **boală valvulară aortică** (cazul 74).

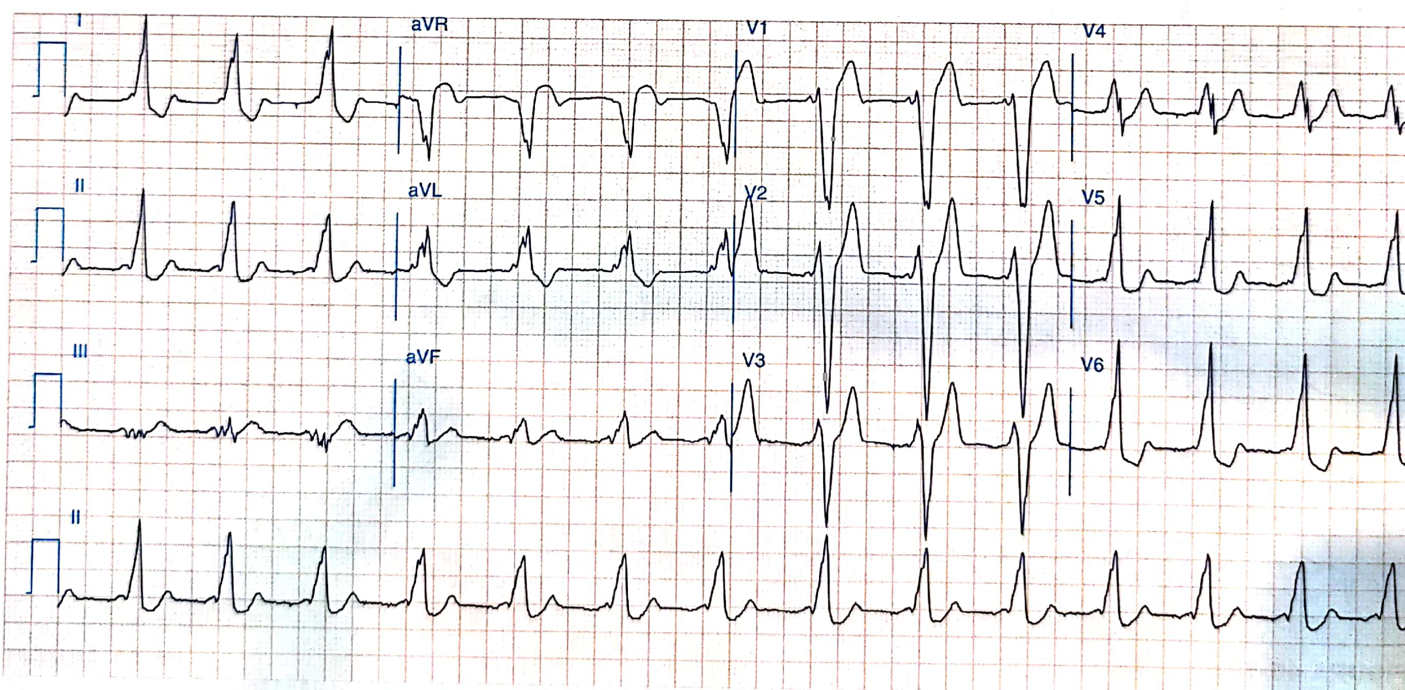


FIGURA 43-20
Sindromul WPW (de preexcitație), cu triada PR scurt, complexe QRS lărgite și prezența undelor delta. Polaritatea undelor delta (cele mai pozitive în DII și derivațiile toracice laterale) este în concordanță cu un tract de bypass pe partea dreaptă (cazul 97).

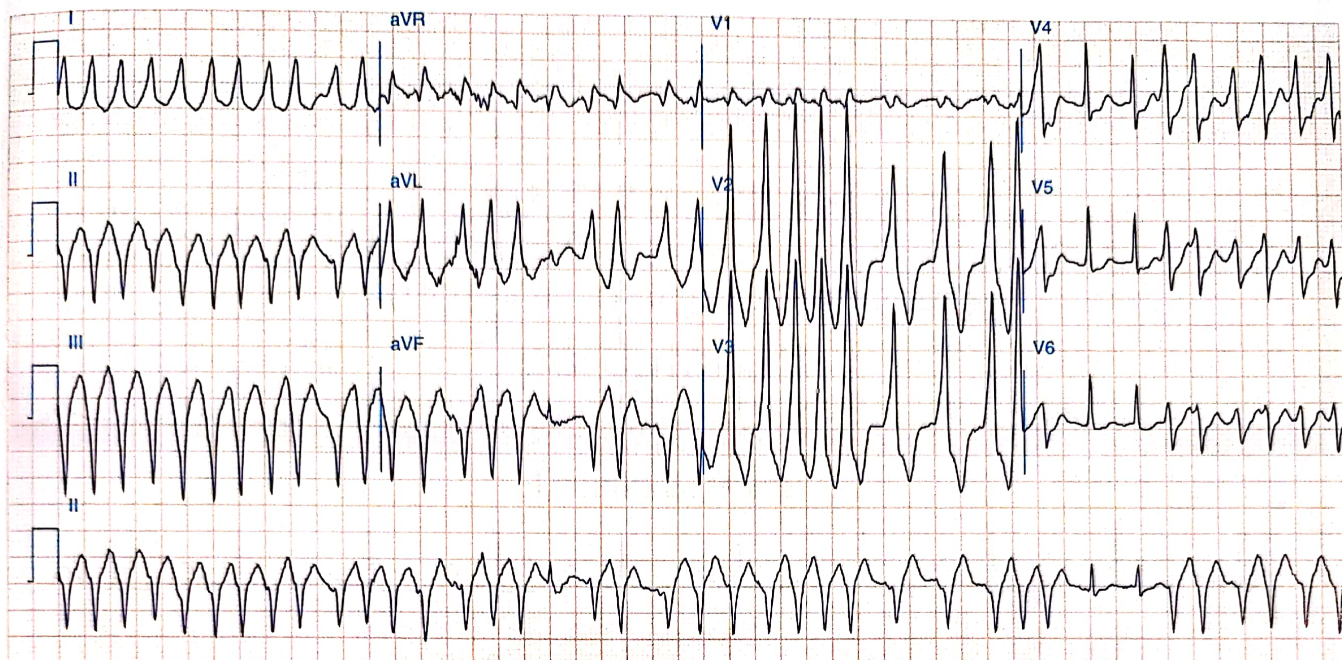


FIGURA 43-21

FA la un pacient cu sindrom WPW și conducere anterogradă, determinând o tahicardie cu complexe largi. Ritmul este extrem de neregulat și frecvența este foarte rapidă (aproximativ 230/minut) (cazul 15).

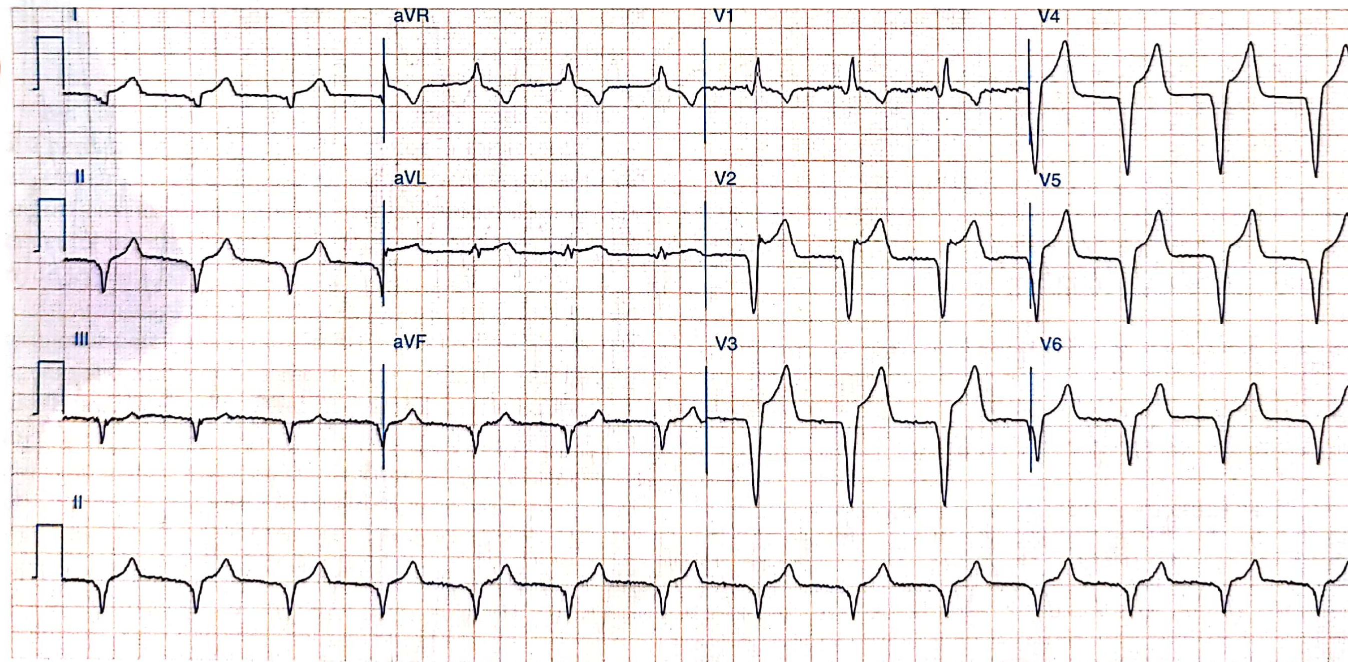


FIGURA 43-22

Ritm idioventricular accelerat (RIVA) cu originea în VS (morfologie BRD). Supradenivelarea ST în derivațiile precordiale denotă un **IM acut subiacent** (cazul 117).

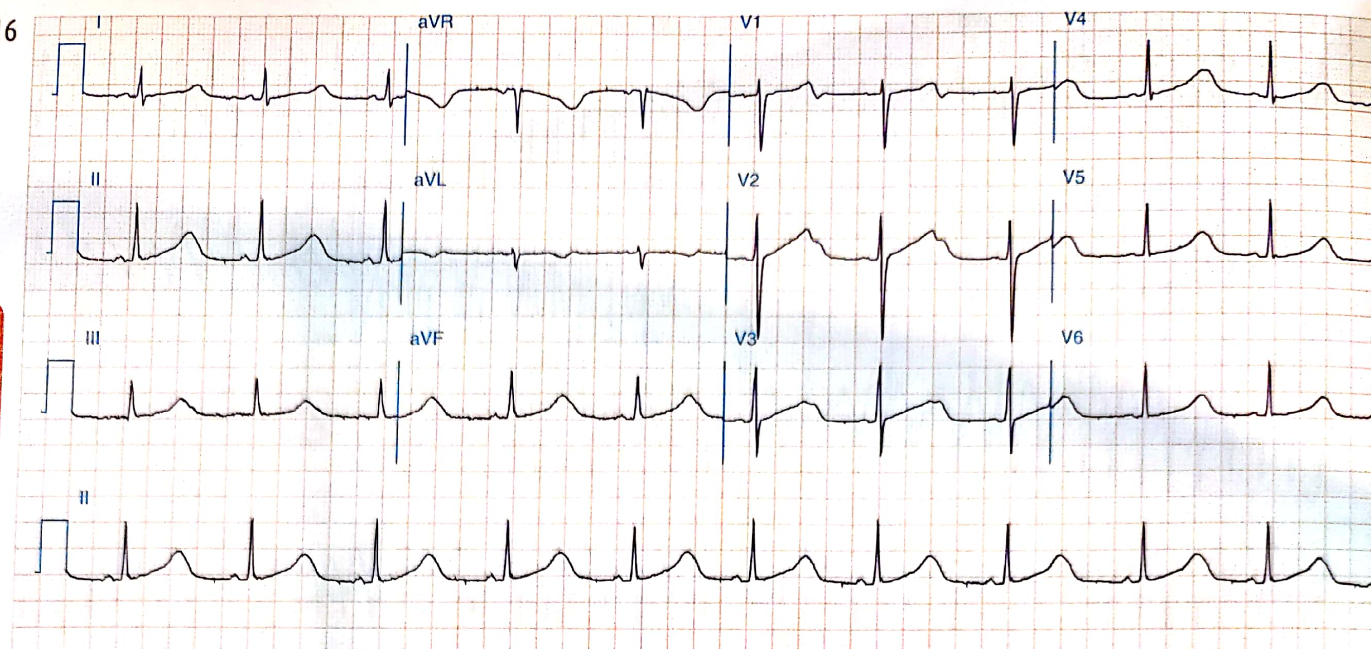


FIGURA 43-23
Interval QT prelungit (0,60 secunde) la un pacient cu **sindrom de QT lung ereditar** (cazul 1).

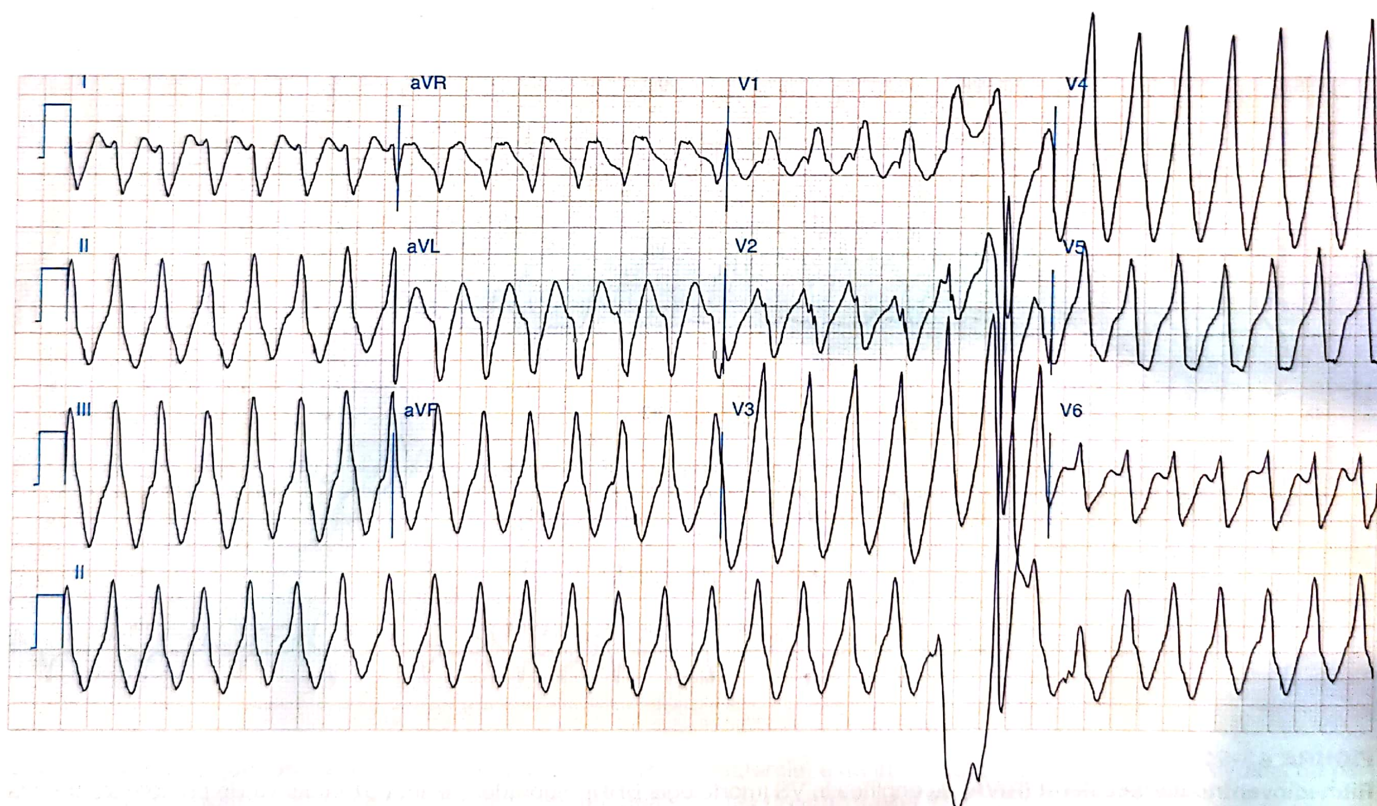


FIGURA 43-24
TV monomorfă la o frecvență de 170/minut. Morfologia de BRD în V_1 și raportul R:S < 1 în V_6 sunt ambele sugestive pentru TV. Morfologia TV sugerează originea în cordul stâng, în apropierea bazei (BRD cu ax inferior/rotat la dreapta). Sunt prezente artefacte în derivațiile V_1-V_3 (cazul 112).

CAPITOLUL 44

Atlas de revascularizare percutanată

Donald S. Baim†

Aşa cum s-a arătat în capitolul 36, intervenţia coronariană percutanată (PCI) are un rol major în tratamentul bolii coronariene. Se utilizează cel mai frecvent la pacienţii cu angină cronică stabilă, angină pectorală instabilă şi în tratamentul primar al infarctului miocardic cu supradenivelare de segment ST.

În acest capitol sunt ilustrate utilizările complexe ale tehnicilor percutanate, cum ar fi tratamentul şocului cardiogenic, al trombozei de stent, al bolii vasculare coronariene distale şi al stenozelor coronariene cronice totale. De asemenea, se obţin trasee ale presiunii în cateterizarea cordului stâng pentru diagnosticul cardiomiopatiei hipertrofice obstructive, ca şi inserţia percutanată experimentală a unei valve aortice (care nu a fost încă aprobată pentru utilizare clinică, dar care se pare că va fi una dintre tehnicile percutanate de viitor).

CAZUL 1: ŞOC CARDIOGENIC CU OBSTRUCŢIE PE ARTERA CORONARĂ STÂNGĂ PRINCIPALĂ

- Bărbat în vârstă de 93 de ani se prezintă la camera de gardă acuzând dispnee şi senzaţie de „moarte iminentă" instalate în urmă cu 9 ore.
- IM subendocardic în urmă cu 2 luni, tratat medicamentos (fără cateterizare).
- Presiunea sistolică 70 mmHg, raluri pulmonare în 2/3, extremităţi umede şi reci, saturaţia arterială 85% pe mască cu oxigen 100%.
- Este dus de urgenţă în laboratorul de cateterizare pentru efectuarea cateterizării de cord drept.

† Decedat recent.

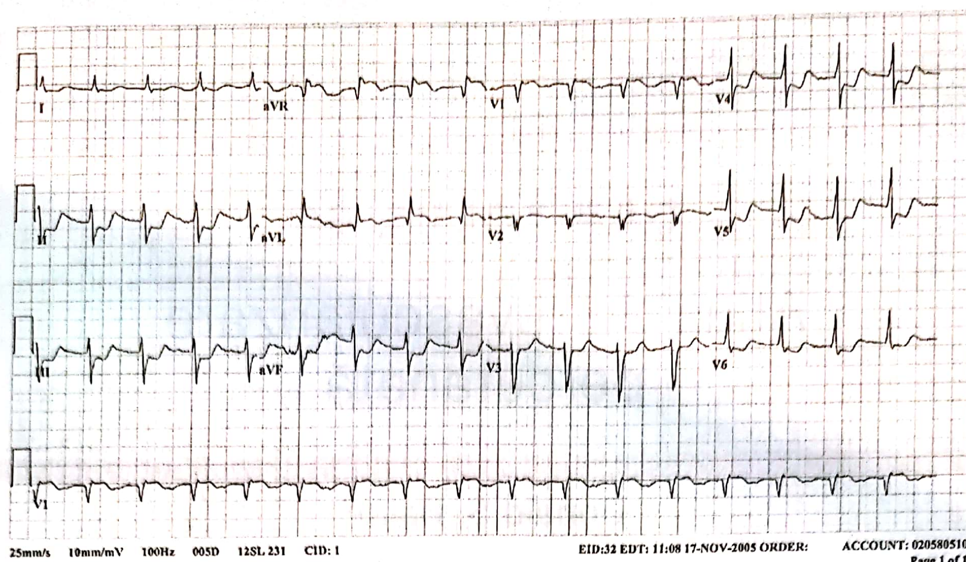


FIGURA 44-1
ECG la prezentare – subdenivelare marcată de ST anterolateral și inferior.

STENOZA ARTEREI CORONARE STÂNGI PRINCIPALE CU ȘOC CARDIOGENIC

- Șocul cardiogenic necesită revascularizație de urgență.
- Cateterizarea de cord drept este utilizată pentru a evalua și monitoriza cordul în hemodinamică, în acest caz arătând șocul profund și probabila insuficiență mitrală ischemică.
- Angiografia coronariană evidențiază cauza – o stenoză ulcerată gravă a arterelor coronare stângă principal distală și dreaptă (RCA).
- Inserția intraaortică a unei pompe cu balon via fosa inghinală contralaterală și fir dublu, balon „kissing" și implantarea stentului în tehnica „kissing" au fost efectuate via ghid 8 Fr.
- Din cauza prezenței șocului, se efectuează, de asemenea, stentarea RCA.
- Aceste manevre stabilizează hemodinamica inimii, cu scăderea PCW la 10 mmHg și normalizarea debitului cardiac după primele 8 ore în secția de terapie intensivă-cardiovasculară.
- Pacientul este recuperat chiar dacă nivelul maxim al CPK este de 2 300 și al CKMB, de 274.
- Pacientul este externat după 7 zile, deși mortalitatea estimată pre-procedură PCI este de 85%!

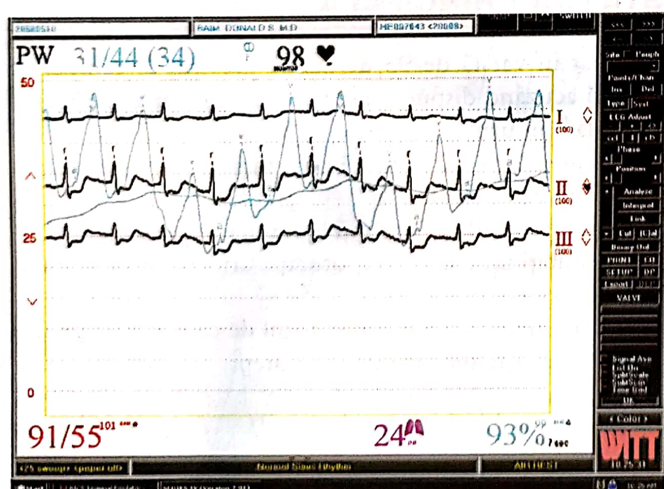


FIGURA 44-2
Este prezent șocul cardiogenic. Presiunea capilară pulmonară blocată (PCW) medie este crescută la 23 mmHg, cu unde *v* ample (punctul maxim atins după unda T pe ECG), aspect sugestiv pentru insuficiența mitrală. Presiunea arterială este scăzută (91/55 mmHg) în pofida perfuziei cu dopamină, iar frecvența respiratorie (24/minut) plus desaturația arterială (93%) la 100% oxigen sugerează edemul pulmonar incipient.

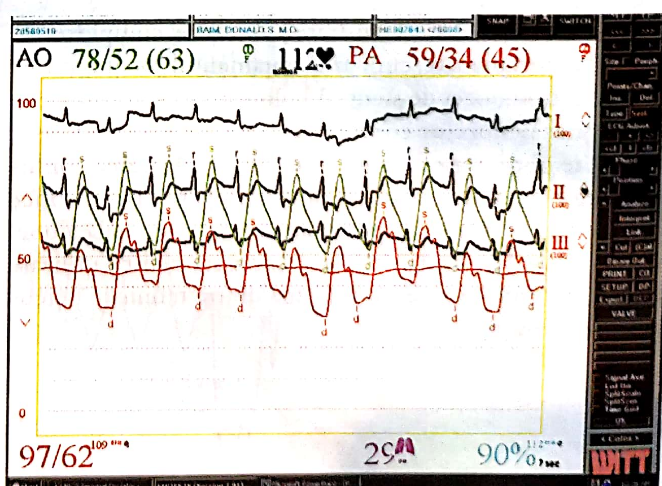


FIGURA 44-3
Presiunea aortică (Ao) este scăzută (78/52 mmHg), presiunea pulmonară (PA) este crescută (59/32 mmHg) și saturația Pa_{O_2} (32%) corespund unui index cardiac de 1,4 (L/min)/m^2, confirmând prezența șocului cardiogenic.

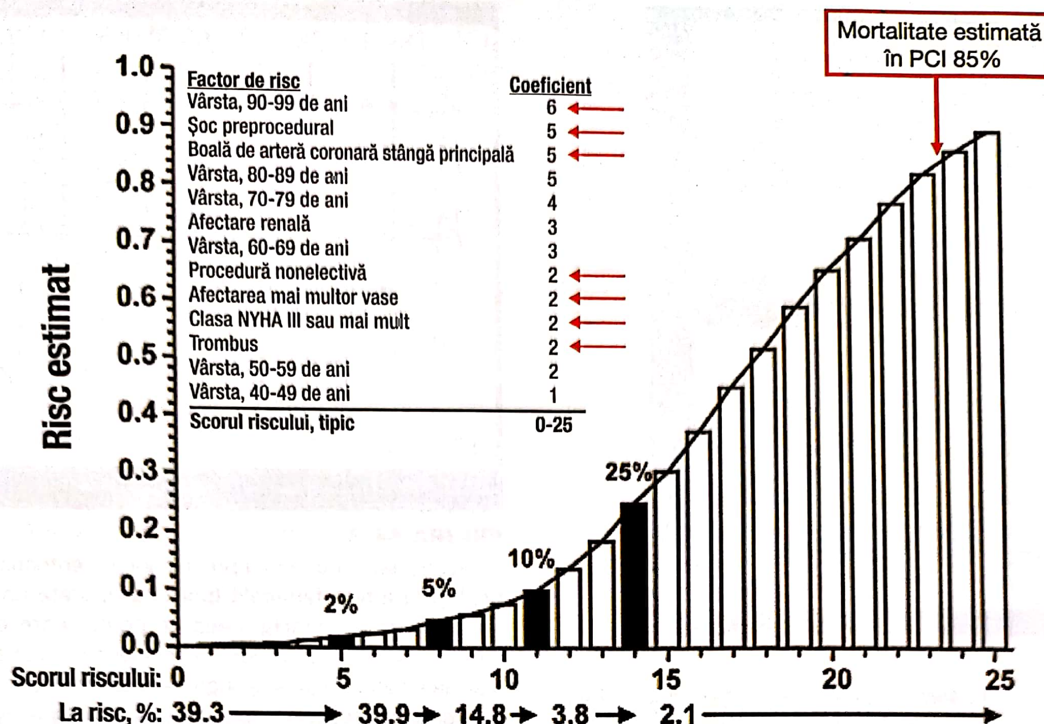


FIGURA 44-4
Estimarea riscului de deces a intervenției coronariene percutanate (PCI). *(După M. Singh și colab.: J Am Coll Cardiol 40:387, 2002.)*

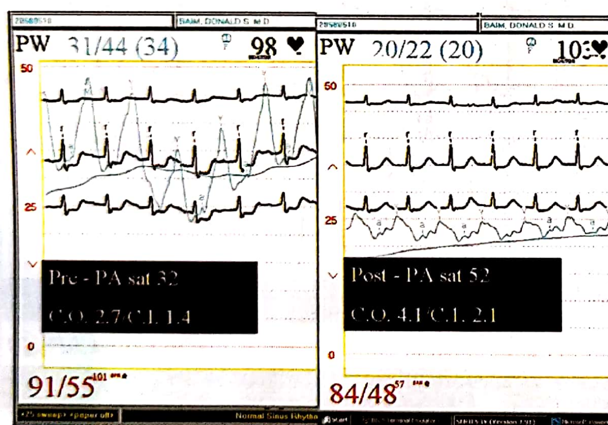


FIGURA 44-5
PCW scade de la 34 mmHg înainte de intervenție la 20 mmHg postintervenție cu rezoluția undelor v înalte, iar saturația PA crește de la 32 la 52%, cu creșterea indexului cardiac de la 1,4 la 2,1 (L/min)/m².

CAZUL 2: INFARCT MIOCARDIC INFERIOR CU ȘOC CARDIOGENIC

- Bărbat în vârstă de 67 de ani fără antecedente cardiace personale prezintă de 20 de minute dureri toracice.
- Este hipotensiv și hipoxic (saturația în oxigen este 85% la O_2 100%).

IINFARCT MIOCARDIC INFERIOR CU ȘOC CARDIOGENIC

- Infarctele miocardice inferioare sunt de obicei mai benigne decât cele anterioare.
- Atunci când există hipotensiune arterială într-un infarct miocardic inferior, aceasta poate reflecta implicarea ventriculară dreaptă, cum ar fi fost cazul aici cu stenoza proximală a arterei coronare drepte.

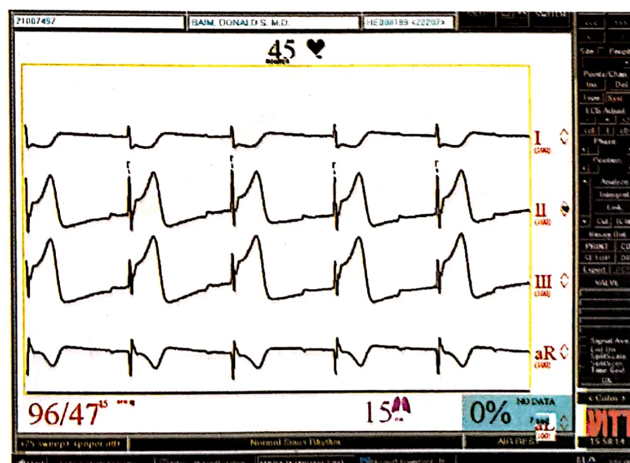


FIGURA 44-6
ECG-ul arată bradicardie sinusală, ritm idioventricular accelerat și disociație izoritmică, precum și supradenivelare accentuată a ST, inferior.

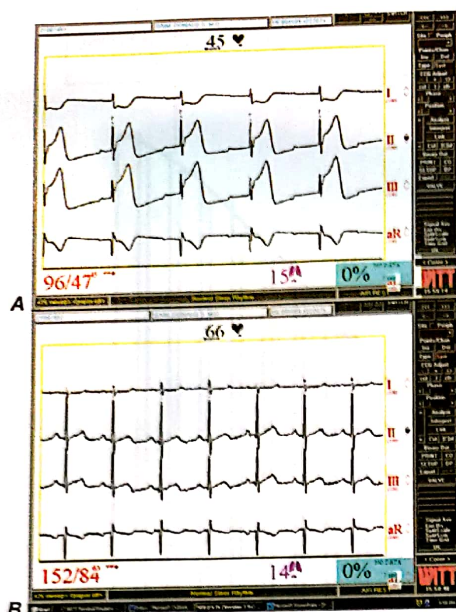


FIGURA 44-7
A. Preintervenție. ***B.*** Postintervenție. De îndată ce fluxul a fost restabilit, ritmul redevine normal sinusal, supradenivelarea ST se rezolvă, tensiunea arterială crește la 152/84 mmHg în pofida stopării administrării de dopamină, iar saturația în oxigen se normalizează (nu se vede). Cateterizarea cardiacă dreaptă post-stent (nu se vede) arată o hemodinamică normală, cu presiune blocată de 12 mmHg și index cardiac de 2,4 (L/min)/m².

- Severitatea hipotensiunii și coexistența unei hipoxii sugerează asocierea ischemiei globale din cauza afectării coronarei principale stângi.
- Pacientul a fost stabil după intervenția pe artera coronară dreaptă, plasându-se un balon intratoracic pentru a pregăti chirurgia de bypass pe cordul srâng.
- Diagnosticarea precoce și intervenția rapidă teoretic cresc semnificativ rata de supraviețuire după acest IM.

CAZUL 3: CARDIOMIOPATIE HIPERTROFICĂ (HCM) CU OBSTRUCȚIE

CARDIOMIOPATIE HIPERTROFICĂ (HCM) CU OBSTRUCȚIE

- Hipertrofia asimetrică a septului superior poate cauza un gradient intracavitar în interiorul ventriculului stâng (LV) din cauza contactului cuspidei anterioare cu septul în timpul sistolei.
- Deși gradientul de presiune LV-Ao poate arăta superficial față de cel din stenoza aortică, scăderea caracteristică a presiunii pulsului aortic sau în arterele periferice și aspectul vârf-și-cupolă al contracției premature post-ventriculară se pot vedea doar în HCM cu obstrucție.



FIGURA 44-8
Înregistrarea simultană a presiunilor în ventriculul stâng (galben) și în artera femurală (portocaliu) arată un gradient de presiune de 60 mmHg, ceea ce poate reprezenta stenoza aortică, dar la acest pacient s-a evidențiat o valvă aortică normală la ecocardiografie și îngroșare asimetrică a septului ventricular stâng superior.

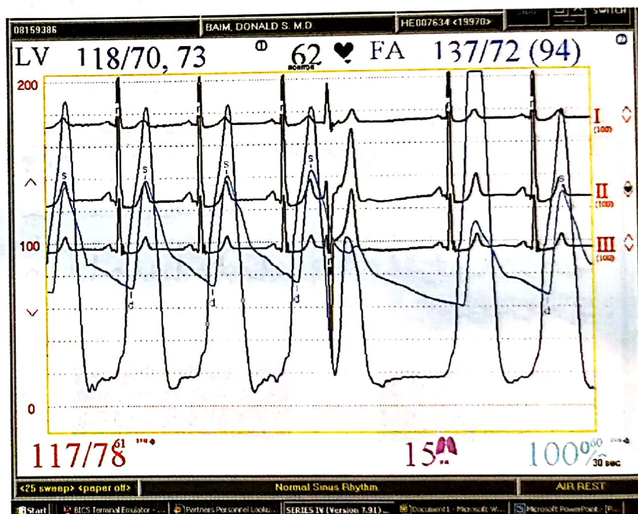


FIGURA 44-9
O extrasistolă ventriculară spontană este urmată de o bătaie sinusală, augmentată prin creșterea presiunii ventriculare stângi și a gradientului LV-Ao, și scăderea presiunii pulsului în artera femurală, aspect caracteristic pentru HCM cu obstrucție (semnul Braunwald-Brockenbrough).

- Un cateter end-hole poziționat către apexul ventriculului stâng înregistrează acest gradient dinamic și localizarea intracavitară a gradientului în timpul retragerii cateterului.
- Cu toate acestea, diagnosticul și evaluarea acestei afecțiuni se realizează cel mai frecvent în practica medicală curentă cu ajutorul ecocardiografiei.

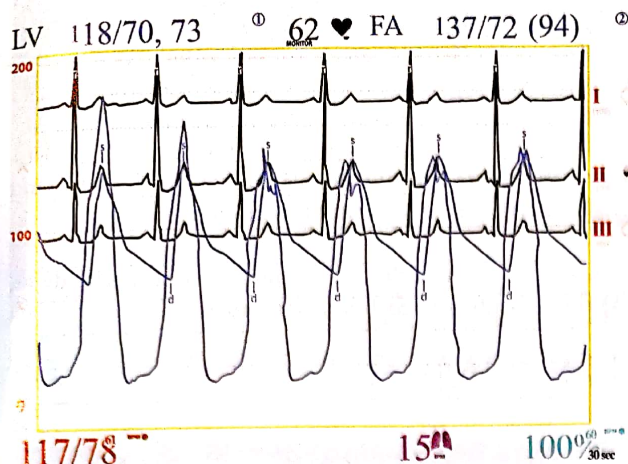


FIGURA 44-10
Retragerea lentă a cateterului „end-hole" din apexul LV până în zona de sub valva aortică arată dispariția gradientului de presiune.

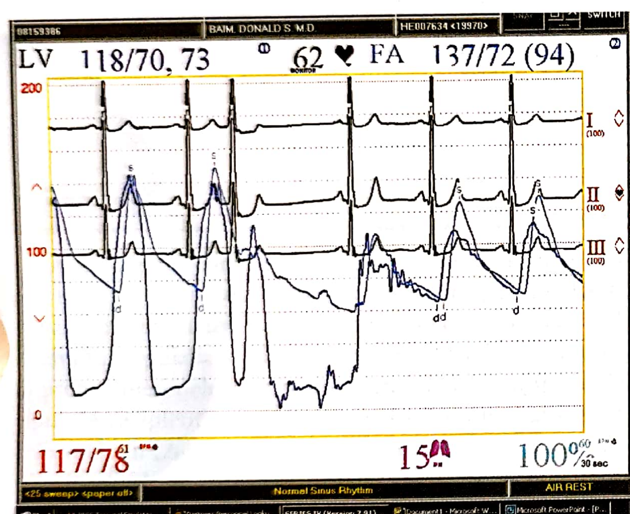


FIGURA 44-11
Continuarea retragerii cateterului în aortă evidențiază altă contracție ventriculară prematură, cu reducerea presiunii pulsului aortic și traseu cu un aspect „vârf-și-cupolă", din nou în concordanță cu HCM obstructivă. Rețineți că presiunea sistolică în artera femurală este ușor mai crescută decât presiunea aortică centrală din cauza augmentării periferice.

CAZUL 4: ÎNLOCUIRE PERCUTANATĂ A VALVEI AORTICE

- Tratamentul de elecție pentru stenoza aortică gravă este înlocuirea chirurgicală a valvei aortice.
- Cu toate că media mortalității chirurgicale pentru această procedură este de aproximativ 4%, unii pacienți au un

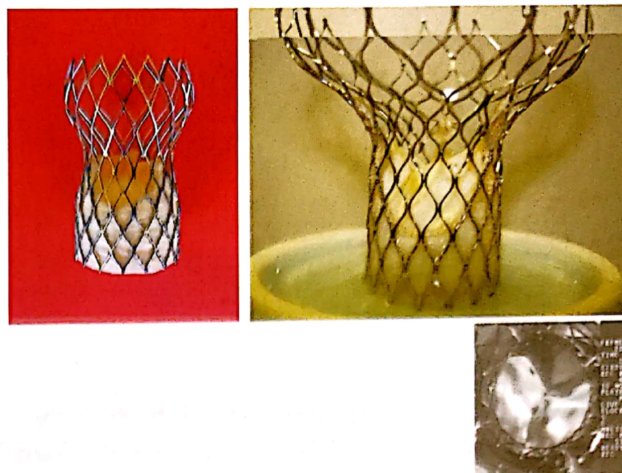


FIGURA 44-12
Proteză AV „auto-expandabilă": model CoreValve; o valvă din țesut pericardic este fixată chirurgical la locul inserției.

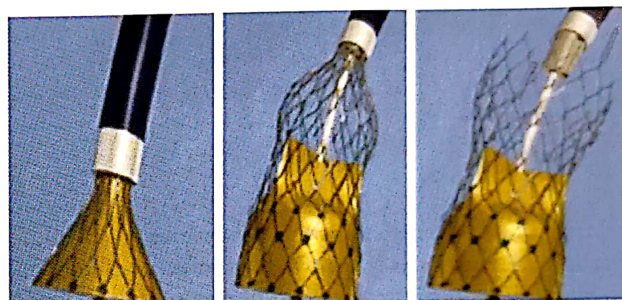


FIGURA 44-13
CoreValve este fixată pe un cateter de unde, expandată la locul de inserție.

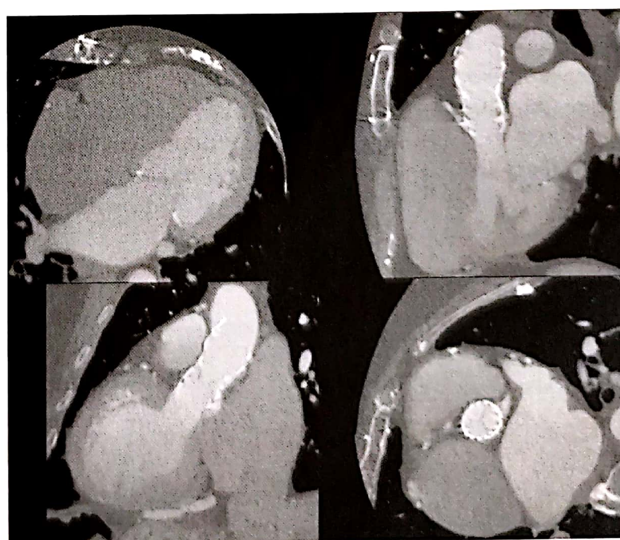


FIGURA 44-14
Urmărirea în cazul unei CoreValve: evaluare morfologică post-implant prin CT.

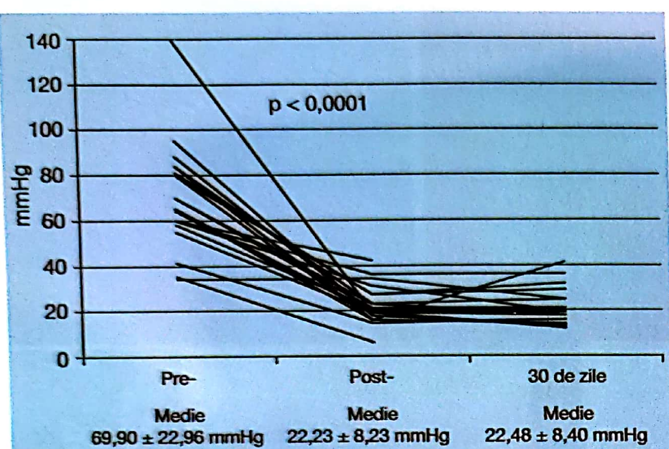


FIGURA 44-15
Studiul CoreValve: gradienți maximi de presiune.

risc crescut din cauza vârstei înaintate, a funcției ventriculare stângi afectate sau a altor comorbidități.

- Valvuloplastia percutanată cu balon a fost evaluată la sfârșitul anilor 1980, beneficiile oferite fiind limitate.
- Astăzi se fac cercetări asupra unor noi tehnici de înlocuire percutanată investigațională a valvei aortice, utilizând valve pericardiace montate într-un stent exterior.

Cazurile și datele din acest capitol au fost oferite de dr. Eberhard Grube din Sieburg, Germania.

ANEXĂ

VALORI DE LABORATOR DE IMPORTANȚĂ CLINICĂ

Alexander Kratz ■ Michael A. Pesce ■ Daniel J. Fink†

INTRODUCERE

Acest capitol conține tabele cu valori de referință pentru teste de laborator și teste funcționale speciale. Există o varietate de factori care pot influența aceste valori, de exemplu populația studiată, durata și modul de transport al probei, metodele și instrumentarul de laborator și chiar tipul de recipient în care se colectează proba. Valorile de referință sau „normale" date în această anexă sunt uneori diferite de ale altor laboratoare; de aceea, ele trebuie să fie utilizate doar ca orientare generală. Atunci când este posibil, se vor folosi datele de referință oferite de laboratorul care execută analiza respectivă. Valorile de laborator din această anexă sunt pentru adulți (în cazul copiilor, aceste valori pot varia semnificativ).

Pentru această anexă, autorii au ținut cont de faptul că Sistemul Internațional de Unități (SI, système international d'unités) se folosește în majoritatea țărilor și în unele reviste medicale. Cu toate acestea, laboratoarele clinice continuă să utilizeze unitățile de măsură „convenționale". De aceea, în această anexă sunt folosite ambele sisteme de măsură. Acest sistem dublu este folosit și în text cu excepția: (1) acelor cazuri în care numerele sunt aceleași, dar se schimbă doar terminologia (mmol/L pentru meq/L sau UI/L pentru mUI/mL), când se utilizează SI de unități; (2) majorității presiunilor (de exemplu, presiunea sangvină, a lichidului cefalorahidian), când se utilizează unități convenționale (mmHg, mmH_2O). În toate celelalte cazuri din text, unitățile din SI sunt urmate de cele tradiționale între paranteze.

†Decedat

TABELUL A-1

HEMATOLOGIE ȘI COAGULARE

ANALIZĂ	SPECIMEN[a]	UNITĂȚI INTERNAȚIONALE	UNITĂȚI CONVENȚIONALE
Agregare plachetară	PIP	Neaplicabilă	> 65% agregare ca răspuns la adenozin-difosfat, epinefrină, colagen, ristocetină și acid arahidonic
Analiza factorului XII	P	Nu se aplică	Prezent
Anticorpi antifosfolipidici			
anticorpi anticardiolipinici	Ser		
IgG		0-15 unități arbitrare	0-15 GPL
IgM		0-15 unități arbitrare	0-15 MPL
procedură de neutralizare a plachetelor sangvine	P	Negativ	Negativ
PTT-LA (anticoagulant lupic)	P	Negativ	Negativ
venin de viperă diluat	P	Negativ	Negativ
Antigenul (factor VIII: antigen R) factorului von Willebrand	P		
grupa sangvină 0		0,75 medie din normal	75% medie din normal
grupa sangvină A		1,05 medie din normal	105% medie din normal
grupa sangvină AB		1,25 medie din normal	125%
grupa sangvină B		1,15 medie din normal	115%
Antiplasmina alfa$_2$	P	0,87-1,55	87-155%
Antitrombină III	P		
antigenică		220-390 mg/L	22-39 mg/L
funcțională		0,7-1,30 mg/L	70-130 %
Cofactorul ristocetină (factorul funcțional von Willebrand)	P		
grupa sangvină 0		0,75 medie din normal	75% medie din normal
grupa sangvină A		1,05 medie din normal	105% medie din normal
grupa sangvină AB		1,25 medie din normal	125%
grupa sangvină B		1,15 medie din normal	115%
Concentrația eritrocitară medie de hemoglobină (MCHC)	S	323–359 g/L	32,3–35,9 g/dL
Conținutul de hemoglobină al eritrocitelor	S	> 26 pg/celulă	>26 pg/celulă
Criofibrinogen	P	Negativ	Negativ
Cristale în lichidul articular	LA	Nu se aplică	Nu se văd cristale
D-Dimer	S	0.22–0.74 µg/mL	0.22–0.74 µg/mL
Electroforeza hemoglobinei	S		
Alte hemoglobine (în afară de hemoglobina A, A2, sau F)		Absente	Absente
Hemoglobină F 0–2.0%		0–0,02	0–0,02
Hemoglobina A		0,95–0,98	95–98%
Hemoglobina A2		0,015–0,031	1,5–3,1%
Eozinofile totale	S	150-300 x 10^6/L	150-300/mm^3
Eritrocite - durata de viață	S		
marcate cu crom, timp de înjumătățire ($t_{1/2}$)		25-35 de zile	25-35 de zile
normal		120 de zile	120 de zile
Evaluarea anti-Xa (evaluarea heparinei)	P		
Danaparoid		0,5–0,8 kUI/L	0,5–0,8 UI/mL
heparină cu greutate moleculară mică		0,5-1,0 kUI/L	0,5–1,0 UI/mL
heparină nefracționată		0,3-0,7 kUI/L	0,3-0,7 UI/L
Evaluarea factorului inhibitor	P	< 0,5 unități Bethesda	< 0,5 unități Bethesda
Factor II, protrombină	P	0,50–1,50	50–150%
Factor IX	P	0,50–1,50	50–150%
Factor V	P	0,50–1,50	50–150%
Factor VII	P	0,50–1,50	50–150%
Factor VIII	P	0,50–1,50	50–150%
Factor X	P	0,50–1,50	50–150%
Factor XI	P	0,50–1,50	50–150%

TABELUL A-1 *(CONTINUARE)*

HEMATOLOGIE ȘI COAGULARE

ANALIZĂ	SPECIMEN[a]	UNITĂȚI INTERNAȚIONALE	UNITĂȚI CONVENȚIONALE
Factor XII	P	0,50–1,50	50–150%
Fibrinogen	P	2,33–4,96 g/L	233–496 mg/dL
Fragilitatea osmotică a eritrocitelor	S		
direct		0,0035–0,0045	0,35–0,45%
index		0,0030–0,0065	0,30–0,65%
Glucozo-6-fosfat dehidrogenaza (eritrocitară)	S	< 2 400 s	< 40 min
Hematocrit	S		
bărbat adult		0,388–0,464	38,8–46,4
femeie adultă		0,354–0,444	35,4–44,4
Hemoglobina eritrocitară medie a reticulocitelor (CH)	S	24–36 pg	24–36 pg
Hemoglobină			
plasmă	P	6–50 mg/L	0,6–5,0 mg/dL
sânge integral	S		
bărbat adult		133–162 g/L	13,3–16,2 g/dL
femeie adultă		120–158 g/L	12,0–15.8 g/dL
Hemoglobină eritrocitară medie (MCH)	S	26,7–31,9 pg/celulă	26,7–31,9 pg/celulă
Hemoleucogramă			
bazofile		0,0–0,02	0–2%
eozinofile		0,0–0,6	0–6%
fagocite		0,0–0,05	0–5%
limfocite		0,20–0,50	20–50%
monocite		0,04–0,08	4–8%
neutrofile		0,40–0,70	40–70%
Hemoliza sucrozei	S	< 0,1	< 10%
Inhibitorul activatorului de plasminogen 1	P	4–43 μg/L	4–43 ng/mL
Interval de distribuție eritrocitară	S	< 0,145	< 14,5%
Leucocite			
fosfataza alcalină (LAP)	S	0,2–1,6 μkat/L	13–100 μkat/L
număr (WBC)	S	3,54–9,06 x 10^9/L	3,54–9,06 x 10^3/mm^3
Măduvă hematopoietică (vezi **Tabelul A-8**)			
Mucină în lichidul articular	LA	Absent	Prezent doar tipul 1 de mucină
Multimerii factorului von Willebrand	P	Distribuție normală	Distribuție normală Celule sangvine albe: vezi „Leucocite".
Mutația genică G20210A a protrombinei	S	Nu se aplică	Nu este prezentă
Număr de eozinofile	S	150–300/ μL	150–300/ μL
Număr de eritrocite	S		
bărbat adult		4,30–5,60 x 10^{12}/L	4,30–5,60 x 10^6/mm^3
femeie adultă		4,00–5,20 x 10^{12}/L	4,00–5,20 x 10^6/mm^3
Numărul de plachete sangvine	S	165–415 x 10^9/L	165–415 x 10^3/mm^3
Numărul de reticulocite	S		
bărbat adult		0,008-0,023 eritrocite	0,8-2,3 eritrocite
femeie adultă		0,008-0,020 eritrocite	0,8-2,0 eritrocite
Plachete sangvine, volum mediu	S	6,4–11 fL	6,4-11,0 μm3
Plasminogen	P		
antigen		84–140 mg/L	8,4–14,0 mg/dL
funcțional		0,70–1,30	70–130%
Prekalikreină, măsurare	P	0,50–1,5	50–150%
Prekalikreină, screening	P		Nu se detectează deficiența
Produși de degradare ai fibrinogenului	P	0-1 mg/L	0-1 μg/L
Proteina C	P		
funcțional		0,70–1,30	70–130%
antigen total		0,70–1,40	70–140%
Proteina S	P		
antigen liber		0,70-140	70-140%
antigen total		0,70–1,40	70–140%
funcțional		0,65–1,40	65–140%

(Continuare pe pagina următoare)

TABELUL A-1 *(CONTINUARE)*

HEMATOLOGIE ȘI COAGULARE

ANALIZĂ	SPECIMEN[a]	UNITĂȚI INTERNAȚIONALE	UNITĂȚI CONVENȚIONALE
Protoporfirine, eritrocite libere	S	0,28–0,64 µmol/L de celule roșii	16-36 µg/dL de celule roșii
Receptor de transferină	P, ser	9,6-29,6 nmol/L	9,6-29,6 nmol/L
Retracția cheagului	P	0,50–1,00/2 h	50–100%/2 h
Rezistența la proteina C activată (factorul V Leiden)	P	Nu este aplicabil	Raport > 2,1
Test de autohemoliză	S	0,004–0,045	0,4–4,50%
Test de autohemoliză cu glucoză	S	0,003–0,007	0,3–0,7%
Testul celulelor în țintă	S	Negativ	Negativ
Testul Ham (ser acid)	S	Negativ	Negativ
Timp de coagulare activat	S	70-180 s	70-180 secunde
Timp de liză a euglobinei	P	7 200–14 400 s	120–240 min
Timp de sângerare (adult)	S	< 7,1 min	< 7,1 min
Timpul de protrombină	P	12,7–15,4 s	12,7–15,4 s
Timpul de reptilază	P	16-23,6 s	16-23,6 s
Timpul de trombină	P	15,3-18,5 s	15,3-18,5 s
Timpul parțial de tromboplastină, activat	P	26,3–39,4 s	26,3–39,4 s
Trombocitopenia cu anticorpi heparin-indusă	P	Negativ	Negativ
Vâscozitate			
plasmă	P	1,7-2,1	1,7-2,1
ser	Ser	1,4-1,8	1,4-1,8
Viteza de sedimentare a eritrocitelor	S		
bărbați:		0–15 mm/h	0–15 mm/h
femei:		0–20 mm/h	0–20 mm/h
Volum eritrocitar mediu (MVC)	S	79–93.3 fL	79-93,3 µm^3
Volum plachetar mediu (MPC)	S	9.00–12.95 fL	9.00–12.95 µm^3

[a] LA, lichid articular; P, plasma; PIP, plasma îmbogățită cu plachete; S, sânge integral.

TABELUL A-2

BIOCHIMIE CLINICĂ ȘI IMUNOLOGIE

ANALIZĂ	SPECIMEN[a]	UNITĂȚI INTERNAȚIONALE	UNITĂȚI CONVENȚIONALE
11-Deoxicortizol (adult) (compusul S) (8:00 A.M.)	Ser	0,34–4,56 nmol/L	12–158 ng/dL
17-cetosteroizi	U	0,003–0,012 g/d	3–12 mg/d
17-Hidroxiprogesteron (adult)	Ser		
- bărbat		0,15–7,5 mol/L	5–250 ng/dL
- femeie			
- faza foliculară		0,6–3,0 nmol/L	20–100 ng/dL
- faza luteală		3–15 nmol/L	100–500 ng/dL
- ovulație		3–7,5 nmol/L	100–250 ng/dL
- postmenopauză		≤ 2,1 nmol/L	≤ 70 ng/dL
5'Nucleotidază	S	0,02-0,19 µkat/L	0-11 U/L
Acetoacetat	P	20-99 µmol/L	0,2-1,0 mg/dL
Acid 5-hidroindolacetic [5-HIAA]	U	10,5–36,6 µmol/d	2–7 mg/d
Acid uric	Ser		
- bărbat		0,18-0,41 µmol/L	3,1-7,0 mg/dL
- femeie		0,15-0,33 µmol/L	2,5-5,6 mg/dL
Acid vanililmandelic	U, 24 de ore	< 30 µmol/d	< 6 mg/d
Acizi grași, liberi (neesterificați)	P	< 0,28–0,89 mmol/L	< 8–25 mg/dL
Adrenocorticotropină (ACTH)	P	1,3-16,7 pmol/L	6,0-76,0 pg/mL
Alaninaminotransferază (AST, SGPT)	Ser	0,12-0,70 µkat/L	7-41 U/L
Albumină	Ser		
- barbați		40-50 g/L	4,0-5,0 g/dL
- femei		41-53 g/L	4,1-5,3 g/dL
Aldolază	Ser	26-138 nkat/L	1,5-8,1 U/L

TABELUL A-2 (CONTINUARE)

BIOCHIMIE CLINICĂ ȘI IMUNOLOGIE

ANALIZĂ	SPECIMEN[a]	UNITĂȚI INTERNAȚIONALE	UNITĂȚI CONVENȚIONALE
Aldosteron (adult)			
în clinostatism, dietă hiposodată	Ser, P		De 2-5 ori mai mare ca valoarea din dieta sodică normală
	U	6,38-58,25 nmol/d	2,3-21,0 μg/24 ore
în clinostatism, dietă sodică normală	Ser, P	55-250 pmol/L	209 ng/dL
în ortostatism, dietă sodică normală	Ser, P		De 2-5 ori mai mare ca valoarea în clinostatism
Alfa$_1$ antitripsină	S	1,0-2,0 g/L	100-200 mg/dL
Alfafetoproteina (adult)	S	0-8,5 μg/L	0-8,5 ng/mL
Amilază (metoda dependentă)	S	0,34-1,6 μkat/L	20-96 U/L
Amoniu, ca NH_3	P	11-35 μmol/L	19-60 μg/dL
Androstendion (adult)	S	1,75-8,73 nmol/L	50-250 ng/dL
Antigen carcinoembrionic (CEA)	Ser		
fumători	Ser	0,0–5,0 μg/L	0,0–5,0 ng/mL
nefumători		0,0–3,0 μg/L	0,0–3,0 ng/mL
Antigen specific de prostată (PSA)	Ser		
PSA liber; la bărbați cu vârsta 45-75 de ani, cu valori ale PSA între 4 și 20 μg/mL	Ser	>0,25 asociat cu hiperplazia benignă de prostată	>0,25% asociat cu hiperplazia benignă de prostată
Bărbat			
< 40 de ani		0,0-2,0 μg/L	0,0-2,0 ng/mL
> 40 de ani		0,0-4,0 μg/L	0,0-4,0 ng/mL
Apo B/Apo A-1 (raport)		0,35-0,98	0,35-0,98
Apolipoproteina A-1	S	1,19-2,40 g/dL	119-240 mg/dL
Apolipoproteina B	S	0,52-1,63 g/L	52-163 mg/dL
Aspartat aminotransferază	Ser	0,20-0,65 μkat/L	12-38 U/L
Autoanticorpi			
anticorpi antiadrenalieni	Ser	Neaplicabil	Negativ la diluție 1:10
anticorpi anti-celule parietale	Ser	Neaplicabil	Negativ la 1:20
anticorpi antigranulocite	Ser	Neaplicabil	Negativ
anticorpi anti-Jo-1	Ser	Neaplicabil	Negativ
anticorpi anti-La	Ser	Neaplicabil	Negativ
anticorpi antimembrană bazală glomerulară	Ser		
calitativ		Negativ	Negativ
cantitativ		< 5 kU/L	< 5 U/mL
anticorpi antimitocondriali	Ser	Neaplicabil	Negativ
anticorpi anti-mușchi neted	Ser	Neaplicabil	Negativ la 1:20
anticorpi antinucleari	Ser	Neaplicabil	Negativ la 1:40
anticorpi antiplachete sangvine	Ser	Neaplicabil	Negativ
anticorpi anti-RNP	Ser	Neaplicabil	Negativ
anticorpi anti-Ro	Ser	Neaplicabil	Negativ
anticorpi anti-Scl 70	Ser	Neaplicabil	Negativ
anticorpi anti-Smith	Ser	Neaplicabil	Negativ
anticorpi anti-tiroglobulină	Ser	Neaplicabil	Negativ
anticorpi anti-tiroidieni	Ser	< 0,3 kUI/L	< 0,3 UI/mL
anti-dublu helix ADN (nativ)	Ser	Neaplicabil	Negativ la diluție 1:10
autoanticorpi citoplasmatici antineutrofilici (C-ANCA)	Ser		
calitativ		Negativ	Negativ
cantitativ (anticorpi pentru proteinaza 3)		< 2,8 kU/L	< 2,8 U/mL
autoanticorpi perinucleari antineutrofilici (P-ANCA)	Ser		
calitativ		Negativ	Negativ
cantitativ (anticorpi pentru mieloperoxidază)		< 1,4 kU/L	< 1,4 kU/L
Beta$_2$-microglobulină			
	Ser	< 2,7 mg/L	< 0,27 mg/dL
	U	< 120 μg/d	< 120 μg/zi

(Continuare pe pagina următoare)

TABELUL A-2 (CONTINUARE)

BIOCHIMIE CLINICĂ ȘI IMUNOLOGIE

ANALIZĂ	SPECIMEN[a]	UNITĂȚI INTERNAȚIONALE	UNITĂȚI CONVENȚIONALE
Bilirubină	Ser		
directă		1,7-6,8 µmol/L	0,1-0,4 mg/dL
indirectă		3,4-15,2 µmol/L	0,2-0,9 mg/dL
totală		5,1-22 µmol/L	0,3-1,3 mg/dL
CA 125	Ser	0-35 kU/L	0-35 U/mL
CA 15-3	Ser	0-34 kU/L	0-34 U/mL
CA 19-9	Ser	0-37 kU/L	0-37 U/mL
CA 27-29	Ser	0-40 kU/L	0-40 U/mL
Calcitonină	Ser		
bărbat		3-26 ng/L	3-26 pg/mL
femeie		2-17 ng/L	2-17 pg/mL
Calciu	Ser	2,2-2,6 mmol/L	8,7-10,2 mg/dL
Calciu ionizat	S	1,12-1,32 mmol/L	4,5-5,3 mg/dL
Capacitatea de legare a fierului	Ser	45-73 µmol/L	251-406 µg/dL
Carboxihemoglobină (conținutul în monoxid de carbon)	S		
debutul simptomelor		0,15–0,20	15–20%
fumători		0,04–0,09	4–9%
nefumători		0–0,04	0–4%
pierderea stării de conștiență și deces		> 0,50	> 50%
Ceruloplasmină	Ser	250–630 mg/L	25–63 mg/dL
Cetone (acetone)	Ser, U	Negativ	Negativ
Clor	Ser	102–109 mmol/L	102–109 mEq/L
Colesterol (vezi Tabelul A-5)			
Colinesterază	Ser	5–12 kU/L	5–12 U/mL
Complement			
C3	Ser	0,83–1,77 g/L	83–177 mg/dL
C4	Ser	0,16–0,47 g/L	16–47 mg/dL
complement hemolitic total (CH50)	Ser	50–150%	50–150%
factorul B	Ser	0,17–0,42 g/L	17–42 mg/dL
Coproporfirine (tipurile I și III)	U	150–470 µmol/d	100–300 µg/d
Cortizol	Ser		
12-8 P.M.		138–414 nmol/L	5–15 µg/dL
8 P.M.- 8 A.M.		0–276 nmol/L	0–10 µg/dL
à jeun, 8 A.M.-12		138-690 nmol/L	5-25 µg/dL
Cortizol liber	U	55–193 nmol/24 h	20–70 µg /24 h
Creatinină	Ser		
bărbați		53–106 µmol/L	0,6–1,2 ng/mL
femei		44–80 µmol/L	0,5–0,9 ng/mL
Creatinkinază (total)	Ser		
bărbați		0,87–5,0 µkat/L	51–294 U/L
femei		0,66–4,0 µkat/L	39–238 U/L
Creatinkinază-MB	Ser		
fracție din activitatea totală (prin electroforeză)		0,0–0,04	0,0–4,0%
masă		0,0–5,5 µg/L	0,0–5,5 ng/mL
Crioproteine	Ser	Neaplicabil	Nu se detectează
Cristale în lichidul articular	LA	Neaplicabil	Nu se văd cristale
Dehidroepiandrosteron (DHEA) (adult)	Ser		
bărbați		6,2–43,4 nmol/L	180–1 250 ng/dL
femei		4,5–34,0 nmol/L	130–980 ng/dL
Dehidroepiandrosteron (DHEA) sulfat	Ser		
bărbați (adulți)		100–6 190 µg/L	10–619 µg/dL
femei (adulte, postmenopauză)		300–2 600 µg/L	30–260 µg/dL
femei (adulte, premenopauză)		120–5 350 µg/L	12–535 µg/dL
Deoxicorticosteron (DOC) (adult)	Ser	61–576 nmol/L	2–19 ng/dL
Dihidrotestosteron	P, ser		
bărbați		1.03–2.92 nmol/L	30–85 ng/dL
femei		0.14–0.76 nmol/L	4–22 ng/dL

TABELUL A-2 *(CONTINUARE)*

BIOCHIMIE CLINICĂ ȘI IMUNOLOGIE

ANALIZĂ	SPECIMEN[a]	UNITĂȚI INTERNAȚIONALE	UNITĂȚI CONVENȚIONALE
Dioxid de carbon (TCO_2), conținut	P (nivelul mării)	22-30 mmol/L	22-30 meq/L
Dopamină	P	< 475 pmol/L	< 87 pg/mL
Dopamină	U	425–2 610 nmol/d	65–400 µg/d
Echivalent colagen osos (BCE)			
Echivalent colagen osos (BCE)			
Electroforeza proteinelor serice	Ser	Nu se aplică	Pattern normal
Enzima de conversie a angiotensinei (ECA)	S	0,15-1,1 µkat/L	9-67 U/L
Epinefrină	P		
în clinostatism (30 de minute)		< 273 pmol/L	< 50 pg/mL
în ortostatism (30 de minute)		< 491pmol/L	< 90 pg/mL
în poziție șezând		< 328 pmol/L	< 60 pg/mL
Epinefrină	U	0-109 nmol/L	0-20 µg/d
Eritropoietină	Ser	4-27 U/L	4-27 U/L
Estradiol	P, ser		
bărbați		74 pmol/L	< 20 pg/mL
femei			
Menstruație			
		74–532 pmol/L	< 20–145 pg/mL
		74–885 pmol/L	< 20–241 pg/mL
		411–1626 pmol/L	112–443 pg/mL
Postmenopauză		217 pmol/L	< 59 pg/mL
Estronă	P, ser		
bărbați		55–240 pmol/L	15–65 pg/mL
femei			
Menstruație			
		55–555 pmol/L	15–150 pg/mL
		55–740 pmol/L	15–200 pg/mL
Postmenopauză		55–204 pmol/L	15–55 pg/mL
Factor reumatoid	Ser, LA	< 30 kUI/L	< 30 kUI/L
Feritină	S		
bărbați		29–248 µg/L	29–248 ng/mL
femei		10–150 µg/L	10–150 ng/mL
Fier	Ser	7–25 µmol/L	41–141 µg/dL
Fosfataza, alcalină	Ser	0,56-1,63 µkat/L	33-96 U/L
Fosfor anorganic	Ser	0,81-1,4 mmol/L	2,5-4,3 mg/dL
Fructozamină	Ser	< 285 µmol/L	< 285 µmol/L
Gamma glutamiltransferază	Ser	0,15–0,99 µkat/L	9–58 U/L
Gap anionic	S	7-16 mmol/L	7-16 mmol/L
Gastrină	Ser	< 100 ng/L	< 100 pg/mL
Gaze sangvine arteriale			
$[HCO_3^-]$		22-30 mmol/L	22-30 meq/L
P_{CO2}		4,3-6,0 kPa	32-45 mmHg
pH		7,35-7,45	7,35-7,45
PO_2		9,6-13, 8 kPa	72-104 mmHg
Globulina de legare a hormonilor sexuali (adult)	Ser		
bărbat		13-71 nmol/L	13-71 nmol/L
femeie		18-114 nmol/L	18-114 nmol/L
Globulina de legare a tiroxinei	Ser	13-30 mg/L	1,3-3,0 mg/dL
Glucagon	P	20–100 ng/L	20–100 pg/mL
Glucoză (à jeun)	P		
		> 7,0 mmol/L	> 125 mg/dL
normal		4,2–6,1 mmol/L	75–110 mg/dL
toleranță la glucoză afectată		6,2–6,9 mmol/L	111–125 mg/dL
Glucoză, 2 ore postprandial	P	3,9–6,7 mmol/L	70–120 mg/dL
Gonadotropină corionică umană (hCG)	Ser		
10–14 săptămâni postconcepție		18 300–137 000 UI/L	18 300–137 000 mUI/mL

(Continuare pe pagina următoare)

TABELUL A-2 (CONTINUARE)

BIOCHIMIE CLINICĂ ȘI IMUNOLOGIE

ANALIZĂ	SPECIMEN[a]	UNITĂȚI INTERNAȚIONALE	UNITĂȚI CONVENȚIONALE
1–2 săptămâni postconcepție		9–130 UI/L	9–130 mUI/mL
2–3 săptămâni postconcepție		75–2 600 UI/L	75–2 600 mUI/mL
3–4 săptămâni postconcepție		850–20 800 UI/L	850–20 800 mUI/mL
4–5 săptămâni postconcepție		4 000–100 200 UI/L	4 000–100 200 mUI/mL
5–10 săptămâni postconcepție		11 500–289 000 UI/L	11 500–289 000 mUI/mL
sarcină absentă		< 5 UI/L	< 5 mUI/mL
trimestrul al doilea		1 400–53 000 UI/L	1 400–53 000 mUI/mL
trimestrul al treilea		940–60 000 UI/L	940–60 000 mUI/mL
Hemoglobina Alc	S	0,04–0,06 fracția Hb	4,0–6,0%
Hidroxiprolină	U, 24 h	38–500 μmol/d	38–500 μmol/d
Homocisteină	P	4,4–10,8 μmol/L	4,4–10,8 μmol/L
Hormon de creștere (repaus)	Ser	0,5–17,0 μg/L	0,5–17,0 ng/mL
Hormon paratiroidian	Ser	8-51 ng/L	8-51 npg/mL
Hormonul de stimulare foliculară (FSH)	Ser, P		
femei			
Menstruație			
		3,0–20,0 UI/L	3,0–20,0 mUI/mL
		1,0–12,0 UI/L	1,0–12,0 mUI/mL
		9,0–26,0 UI/L	9,0–26,0 mUI/mL
Postmenopauză		18,0–153,0 UI/L	18,0–153,0 mUI/mL
bărbați		1,0–12,0 UI/L	1,0–12,0 mUI/mL
Hormonul de stimulare tiroidiană	Ser	0,34-4,25 mUI/L	0,34-4,25 μUI/L
Hormonul luteinizant (LH)	Ser, P		
bărbat		2,0–12,0 U/L	2,0–12,0 U/L
femeie			
ciclul menstrual			
		2,0–15,0 U/L	2,0–15,0 U/L
		0,6–19,0 U/L	0,6–19,0 U/L
		22,0–105,0 U/L	22,0–105,0 U/L
postmenopauză		16,0–64,0 U/L	16,0–64,0 U/L
Imunofixare	Ser	Neaplicabil	Nu se detectează fagocite
Imunoglobuline (adult)			
IgA	Ser	0,70–3,50 g/L	70–350 mg/dL
IgD	Ser	0–140 mg/L	0–14 mg/dL
IgE	Ser	24–430 μg/L	10–179 UI/mL
IgG	Ser	7,0–17,0 g/L	700–1 700 mg/dL
IgG_1	Ser	2,7–17,4 g/L	270–1 740 mg/dL
IgG_2	Ser	0,3–6,3 g/L	30–630 mg/dL
IgG_3	Ser	0,13–3,2 g/L	13–320 mg/dL
IgG_4	Ser	0,11–6,2 g/L	11–620 mg/dL
IgM	Ser, P	0,50–3,0 g/L	50–300 mg/dL
Indexul tiroxinei (liberă)	Ser	6,7-10,9	6,7-10,9
Insulină	P, ser	14,35–143,5 pmol/L	2–20 μU/mL
Izoenzimele lactat dehidrogenazei	Ser		
fracțiunea 1 (din total)		0,14–0,26	14–26%
fracțiunea 2		0,29–0,39	29–39%
fracțiunea 3		0,20–0,25	20–25%
fracțiunea 4		0,08–0,16	8–16%
fracțiunea 5		0,06–0,16	6–16%
Lactat	P, arterial	0,5–1,6 mmol/L	4,5–14,4 mg/dL
	P, venos	0,5–2,2 mmol/L	4,5–19,8 mg/dL
Lactat dehidrogenaza	Ser	2,0–3,8 μkat/L	115–221 U/L
Lipaza (metodă dependentă)	Ser	0,51–0,73 μkat/L	3–43 U/L
Lipide: (vezi Tabelul A-5)			
Lipoproteina (a)	Ser	0–300 mg/L	0–30 mg/dL
Lipoproteine cu densitate înaltă (HDL) (vezi Tabelul A-5)			
Lipoproteine cu densitate joasă (LDL) (vezi Tabelul A-5)			

TABELUL A-2 (CONTINUARE)

BIOCHIMIE CLINICĂ ȘI IMUNOLOGIE

ANALIZĂ	SPECIMEN[a]	UNITĂȚI INTERNAȚIONALE	UNITĂȚI CONVENȚIONALE
Magneziu	Ser	0,62–0,95 mmol/L	1,5–2,3 mg/dL
Metanefrină	U	30–211 mmol/mol creatinină	53–367 µg/g creatinină
Metanefrină	P	< 0,5 nmol/L	< 100 pg/mL
Methemoglobină	S	0,0–0,01	0–1%
Microalbumine urinare	U		
în urina spontană		0,0–0,03 g/g creatinină	0,0–0,03 µg/mg creatinină
urina pe 24 de ore		0,0–0,03 g/d	0–30 mg/24 h
Mioglobină	S		
bărbați		19–92 µg/L	19–92 µg/L
femei		12–76 µg /L	12–76 µg /L
Mucină în lichidul articular	LA	Neaplicabil	Este prezent doar tipul I de mucină
Norepinefrină	P		
în clinostatism (30 de minute)		650–2 423 pmol/L	110–410 pg/mL
în ortostatism (30 de minute)		739–4 137 pmol/L	125–700 pg/mL
în poziție șezând		709–4 019 pmol/L	120–680 pg/mL
Norepinefrină	U	89–473 nmol/d	15–80 µg/d
N-telopeptid (cross linked), NTx	Ser		
femei, premenopauză		6,2–19,0 nmol BCE	6,2–19,0 nmol BCE
bărbați		5,4–24,2 nmol BCE	5,4–24,2 nmol BCE
N-telopeptid (cross linked), NTx	U		
femei, premenopauză		17–94 nmol BCE/mmol creatinină	17–94 nmol BCE/mmol creatinină
femei, postmenopauză		26-124 nmol BCE/mmol creatinină	26-124 nmol BCE/mmol creatinină
bărbați		21-83 nmol BCE/mmol creatinină	21-83 nmol BCE/mmol creatinină
Osmolalitate	P	275-295 mOsmol/kg H_2O	275-295 mOsmol/kg H_2O
	U	500-800 mOsmol/kg H_2O	500-800 mOsmol/kg H_2O
Osteocalcin	Ser	11-50 µg/L	11-50 ng/mL
Oxigen – procent de saturație (nivelul mării)	S		
arterial		0,97	94-100%
venos (braț)		0,60-0,85	60-85%
Oxigen conținut	S		
arterial (nivelul mării)		17-21	17-21 vol%
venos (nivelul mării)		10-16	10-16 vol%
Peptidul C (adult)	P, ser	0,17-0,66 nmol/L	0,5-2,0 ng/mL
Peptidul natriuretic tip B (BNP)	P	În funcție de vârstă și sex: < 167 ng/L	În funcție de vârstă și sex: < 167 pg/L
Piruvat	P, arterială	40-130 µmol/L	0,35-1,14 mg/dL
	P, venoasă	40-130 µmol/L	0,35-1,14 mg/dL
Polipeptidul intestinal vasoactiv	P	0-60 ng/L	0-60 pg/L
Porfobilinogen		Absent	Absent
Potasiu	Ser	3,5-5 mmol/L	3,5-5 mEq/L
Prealbumină	Ser	170-340 mg/L	17-34 mg/dL
Progesteron	Ser, P		
bărbat		< 3,18 nmol/L	< 1,0 ng/mL
femeie			
folicular		< 3,18 nmol/L	< 1,0 ng/mL
mediu luteal		9,54-63,6 nmol/L	3-20 ng/mL
Prolactină	Ser	0-20 µg/L	0-20 ng/mL
Proteina C-reactivă	Ser	0,2–3.,0 mg/L	0.2–3.0 mg/L
Proteină inhibitor-esterază-C_1	Ser		
antigenică		124-250 mg/L	12,4-24,5 mg/dL

(Continuare pe pagina următoare)

TABELUL A-2 (CONTINUARE)

BIOCHIMIE CLINICĂ ȘI IMUNOLOGIE

ANALIZĂ	SPECIMEN[a]	UNITĂȚI INTERNAȚIONALE	UNITĂȚI CONVENȚIONALE
funcțională		Prezent	Prezentă
Proteine Bence-Jones, ser	Ser	Neaplicabil	Nu se detectează
Proteine Bence-Jones, urină, calitativ	U	Neaplicabil	Nu se detectează în 50x urină concentrată
Proteine Bence-Jones, urină, cantitativ	U		
kappa		< 25 mg/L	< 2,5 mg/dL
lambda		< 50 mg/L	< 5,0 mg/dL
Proteine totale	Ser	67-86 g/L	6,7-, g/dL
Proteinograma	Ser		
albumine		35-55 g/L	3,5-5,5 g/dL (50-60%)
$alfa_1$		2-4 g/L	0,2-0,4 g/dL (4,2-7,2%)
$alfa_2$		5-9 g/L	0,5-0,9 g/dL (6,8-12%)
beta		6-11 g/L	0,6-1,1 g/dL (9,3-15%)
gamma		7-17 g/L	0,7-1,7 g/dL (13-23%)
globuline		20-35 g/L	2,0-3,5 g/dL (40-50%)
Saturația de fier	S	0,16–0,35	16–35%
Serotonină	S	0,28-1,14 μmol/L	50-200 ng/mL
Sodiu	Ser	136-146 mmol/L	136-146 mEq/L
Somatomedin-C (IGF-1) (adult)	Ser		
> 54 ani		71-290 μg/L	71-290 μg/L
16-24 ani		182-780 μg/L	182-780 ng/L
25-39 ani		114-492 μg/L	114-492 ng/L
40-54 ani		90-360 μg/L	90-360 ng/L
Somatostatină	P	< 25 ng/L	< 25 pg/L
Testosteron liber, adult	Ser		
bărbați		163–847 pmol/L	47–244 pg/mL
femei		2,1–23,6 pmol/L	0,6–6,8 pg/mL
Testosteron total (probă luată dimineața)	Ser		
bărbat		9,36-37,10 nmol/L	270-1070 ng/dL
femeie		0,21-2,98 nmol/L	6-86 ng/L
Tiroglobulină	Ser	0,5-53 μg/L	0,5-53 ng/L
Tiroxina, liberă (fT4)	Ser	10,3-21,9 pmol/L	0,8-1,7 ng/dL
Tiroxina, totală (T4)	Ser	70-151 nmol/L	5,4-11,7 μg/dL
Transferină	Ser	2,0-4,0 g/L	200-400 mg/dL
Trigliceride (vezi Tabelul A-5)	Ser	0,34-2,26 mmol/L	30-200 mg/dL
Triiodtironină, liberă (fT_3)	Ser	3,7-6,5 pmol/L	2,4-4,2 pg/mL
Triiodtironină, totală (T_3)	Ser	1,2-2,1 nmol/L	77-135 ng/dL
Troponina I	Ser		
cut-off clinic pentru IM		< 0,4 μg/L	< 0,4 ng/mL
populația normală 99%		0-0,08 μg/L	0-0,08 μg/mL
Troponina T	Ser		
cut-off clinic pentru IM		0,0-0,1 μg/L	0,0-0,1 ng/m
populația normală 99%		0,0-0,1 μg/L	0,0-0,1 ng/mL
Uree	Ser	2,5-7,1 mmol/L	7-20 mg/dL
Urobilinogen	U	0,09-4,2 μmol/zi	0,05-25 mg/24 ore
β-Hidroxibutirat	P	0–290 μmol/L	0–3 mg/dL

[a] P = plasma; S = sânge integral; U = urină; LA = lichid articular

ANEXĂ

Valori de laborator de importanță clinică

TABELUL A-3

MONITORIZARE TERAPEUTICĂ ȘI TOXICOLOGICĂ A MEDICAMENTELOR

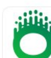
MEDICAMENT	NIVEL TERAPEUTIC		NIVEL TOXIC	
	UNITĂȚI SI	UNITĂȚI CONVENȚIONALE	UNITĂȚI SI	UNITĂȚI CONVENȚIONALE
Acetaminofen	66-199 µmol/L	10-30 µg/mL	>1320 µmol/L	>200 µg/mL
Acid valproic	350-700 µmol/L	50-100 µg/mL	> 1 000 µgmol/L	> 150 µg/mL
Amfetamină	150-220 nmol/L	20-30 ng/mL	>1 500 nmol/L	>200 ng/mL
Amikacină				
maxim	34-51 µmol/L	20-30 µg/mL	>60 µmol/L	>35 µg/mL
minim	0-17 µmol/L	0-10 µg/mL	>17 µmol/L	>10 µg/mL
Amitriptilină/nortriptilină (total)	430-900 nmol/L	120-250 ng/mL	>1 800 nmol/L	>500 ng/mL
Bromură	1,3-6,3 mmol/L	Sedare: 10-50 mg/dL	6,4-18,8 mmol/L	51-150 mg/dL: toxicitate ușoară
	9,4-18,8 mmol/L	Epilepsie: 75-150 mg/dL	>18,8 mmol/L	>150 mg/dL: toxicitate gravă
			>37,5 mmol/L	>300 mg/dL: letal
Carbamazepină	17-42 µmol/L	4-10 µg/mL	85 µmol/L	>20 µg/mL
Chinidină	>6,2-15,4 µmol/L	2,0-5,0 µg/mL	>31 µmol/L	> 10 µg/mL
Ciclosporină				
Transplant cardiac				
> 12 luni	83-125 nmol/L	100-150 ng/mL	>125 nmol/L	>150 ng/mL
0-6 luni	208-291 nmol/L	250-350 ng/mL	>291 nmol/L	>350 ng/mL
6-12 luni după transplant	125-208 nmol/L	150-250 ng/ml	>208 nmol/L	>250 ng/mL
Transplant de ficat				
1 an	83-166 nmol/L	100-200 ng/mL	>166 nmol/L	>200 ng/mL
0-7 zile	249-333 nmol/L	300-400 ng/mL	>333 nmol/L	>400 ng/mL
2-4 săptămâni	208-291 nmol/L	250-350 ng/mL	>291 nmol/L	>350 ng/mL
5-8 săptămâni	166-249 nmol/L	200-300 ng/mL	>249 nmol/L	>300 ng/mL
9-52 săptămâni	125-208 nmol/L	150-250 ng/mL	>208 nmol/L	>250 ng/mL
Transplant de plămâni				
0-6 luni	250-374 nmol/L	300-450 ng/mL	>374 nmol/L	>450 ng/mL
Transplant renal				
> 12 luni	83-125 nmol/L	100-150 ng/mL	>125 nmol/L	>150 ng/mL
0-6 luni	208-312 nmol/L	250-375 ng/mL	>312 nmol/L	>375 ng/mL
6-12 luni după transplant	166-250 nmol/L	200-300 ng/mL	>250 nmol/L	>300 ng/mL
Clonazepam	32-240 nmol/L	10-75 ng/mL	>320 nmol/L	>100 ng/mL
Cloramfenicol				
maxim	31-62 µmol/L	10-20 µg/mL	>77 µmol/L	>25 µg/mL
minim	15-31 µmol/L	5-10 µg/mL	>46 µmol/L	>15 µg/mL
Clordiazepoxid	1,7-10 µmol/L	0,5-3,0 µg/mL	>17 µmol/L	>5,0 µg/mL
Clozapine	0,6-2,1 µmol/L	200-700 ng/mL	>3,7 µmol/L	>1 200 ng/mL
Cocaină			>3,3 µmol/L	>1,0 µg/mL
Codeină	43-110 nmol/mL	13-33 ng/mL	>3 700 nmol/mL	>1 100 ng/mL (letal)
Desipramină	375-1130 nmol/L	100-300 ng/mL	>1880 nmol/L	>500 ng/mL
Diazepam (și metaboliți)				
Diazepam	0,7-3,5 µmol/L	0,2-1,0 µg/mL	>7,0 µmol/L	>2,0 µg/mL
Nordoxepin	0,4-6,6 µmol/L	0,1-1,8 µg/mL	>9,2 µmol/L	>2,5 µg/mL
Digoxin	0,64-2,6 nmol/L	0,5-2,0 ng/mL	>3,1 nmol/L	>2,4 ng/mL
Disopiramidă	>7,4 µmol/L	2,5 µmg/mL	20,6 µmol/L	>7 µg/mL
Doxepină și nordoxepină				
Doxepină	0,36-0,98 µmol/L	101-274 ng/mL	>1,8 µmol/L	>503 ng/mL
Nordoxepină	0,38-1,04 µmol/L	106-291 ng/mL	>1,9 µmol/L	>531 ng/mL
Etanol				
Expunere acută			>54 mmol/L	>250 mg/dL
Limită legală			≥17 mmol/L	≥80 mg/dL

(Continuare pe pagina următoare)

TABELUL A-3 (CONTINUARE)

MONITORIZARE TERAPEUTICĂ ŞI TOXICOLOGICĂ A MEDICAMENTELOR

MEDICAMENT	NIVEL TERAPEUTIC		NIVEL TOXIC	
	UNITĂŢI SI	UNITĂŢI CONVENŢIONALE	UNITĂŢI SI	UNITĂŢI CONVENŢIONALE
Modificări de comportament			>4,3 mmol/L	>20 mg/dL
Etilen glicol				
letal			>20 mmol/L	>120 mg/dL
toxic			>2 mmol/L	>12 mg/dL
Etosuximid	280-700 μmol/L	40-100 μg/mL	>700 μmol/L	>100 μg/mL
Fenitoină	40-79 μmol/L	10-20 μg/mL	>118 μmol/L	> 30 μg/mL
Fenitoină, liberă	4,0-7,9 μg/mL	1-2 μg/mL	>13,9 μg/mL	> 3,5 μg/mL
% liber	0,08-0,14	8-14%		
Fenobarbital	65-172 μmol/L	15-40 μg/mL	>215 μmol/L	> 50 μg/mL
Flecainidă	0,5-2,4 μmol/L	0,2-1,0 μg/mL	>3,6 μmol/L	>1,5 μg/mL
Gentamicină				
maxim	10-21 μmol/mL	5-10 μg/mL	>25 μmol/mL	>12 μg/mL
minim	0-4,2 μmol/mL	0-2 μg/mL	>4,2 μmol/mL	>2 μg/mL
Heroină (diacetil morfină)			> 700 μmol/L	> 200 ng/mL (ca morfină)
Ibuprofen	49-243 μmol/L	10-50 μg/mL	> 0,97 μgmol/L	> 200 μg/mL
Imipramină (şi metaboliţi)				
desimipramină	375-1130 nmol/L	100-300 ng/mL	> 1 880 nmol/L	> 500 ng/mL
imipramină + desimipramină	563-1130 nmol/L	150-300 ng/mL	> 1 880 nmol/L	Ø 500 ng/mL
Lidocaină	5,1-21,3 μmol/L	1,5-5,0 μg/mL	> 38,4 μmol/L	> 9,0 μg/mL
Litiu	0,5-1,3 mEq/L	0,5-1,3 mEq/L	> 2 mmol/L	> 2 mEq/L
Metadonă	1,3-3,2 0,5-1,3 μmol/L	0,4-1,0 μg/mL	> 6,5 μmol/L	> 2 μmg/mL
Metamfetamină		20-30 ng/mL		0,1-1,0 μg/mL
Metanol			> 6 mmol/L	> 20 mg/dL
			> 16 mmol/L	> 50 mg/dL intoxicaţie gravă
			28 mmol/L	> 89 mg/dL letal
Metotrexat				
doză înaltă (24 de ore)	< 5,0 μmol/L	< 5,0 μmol/L	> 5,0 μmol/L	> 5,0 μmol/L
doză înaltă (48 de ore)	< 0,50 μmol/L	< 0,50 μmol/L	> 0,50 μmol/L	> 0,50 μmol/L
doză înaltă (72 de ore)	< 0,10 μmol/L	< 0,10 μmol/L	> 0,10 μmol/L	> 0,10 μmol/L
doză mică	0,01-0,1 μmol/L	0,01-0,1 μmol/L	> 0,1 μmol/L	> 0,1 μmol/L
Morfină	35-250 μmol/L	10-70 ng/mL	180-14 000 μmol/L	50-4 000 ng/mL
Nitroprusiat (ca tiocianat)	103-499 μmol/L	6-29 μg/mL	860 μmol/L	> 50 μg/mL
Nortriptilină	190-569 nmol/L	50-150 ng/mL	>1 900 nmol/L	> 500 ng/mL
Primidonă şi metaboliţi				
fenobarbital	65-172 μmol/L	15-40 μg/mL	> 215 μmol/L	> 50 μg/mL
primidonă	23-55 μmol/L	5-12 μg/mL	>69 μmol/L	>15 μg/mL
Procainamidă				
NAPA (N-acetilprocainamidă)	22-72 μmol/L	6-120 μg/mL	> 126 μmol/L	> 35 μg/mL
procainamidă	17-42 μmol/L	4-10 μg/mL	>51 μmol/L	>12 μg/mL
Salicilaţi	145-2 100 μmol/L	2-29 mg/dL	>2 172 μmol/L	> 30 mg/dL
Sirolimus (nivel minim)				
transplant renal	4,4-13,1 nmol/L	4-12 ng/mL	>16 nmol/L	> 15 ng/mL
Tacrolimus (FK506) (minim)				
Ficat şi rinichi				
> 2 luni posttransplant	6-12 nmol/L	5-10ng/mL		
0-2 luni posttransplant	12-19 nmol/L	10-15 ng/mL	>25 nmol/L	>20 ng/mL
Inimă				
> 6 luni posttransplant	10-12 nmol/L	8-10 ng/mL		
0-2 luni posttransplant	19-25 nmol/L	15-20 ng/mL	> 25 nmol/L	>20 ng/mL
3-6 luni posttransplant	12-19 nmol/L	10-15 ng/mL		



TABELUL A-3 (*CONTINUARE*)

MONITORIZARE TERAPEUTICĂ ȘI TOXICOLOGICĂ A MEDICAMENTELOR

MEDICAMENT	NIVEL TERAPEUTIC		NIVEL TOXIC	
	UNITĂȚI SI	UNITĂȚI CONVENȚIONALE	UNITĂȚI SI	UNITĂȚI CONVENȚIONALE
Teofilină	56-111 μg/mL	10-20 μg/mL	> 140 μg/mL	> 25 μg/mL
Tiocianat				
după perfuzia cu nitroprusiat	103-499 μmol/L	6-29 μg/mL	860 μmol/L	> 50 μg/mL
fumător	52-206 μmol/L	3-12 μg/mL		
nefumător	17-69 μmol/L	1-4 μg/mL		
Tobramicină				
maxim	11-22 μg/L	5-10 μg/mL	> 26 μg/L	> 12 μg/mL
minim	0-4,3 μg/L	0-2 μg/mL	> 4,3 μg/L	> 2 μg/mL
Vancomicină				
maxim	14-28 μgmol/L	20-40 μg/mL	> 55 μmol/L	> 80 μg/mL
minim	3,5-10,4 μmol/L	5-15 μg/mL	> 14 μmol/L	> 20 μg/mL

TABELUL A-4

VITAMINE ȘI OLIGOELEMENTE MINERALE

SPECIMEN	ANALIZAT[a]	INTERVALUL DE REFERINȚĂ	
		UNITĂȚI SI	UNITĂȚI CONVENȚIONALE
Aluminiu	Ser	< 0,2 μmol/L	< 5,41 μg/L
	U	0,19-1,11 μmol/L	5-30 μg/L
Arsenic	S	0,03-0,31 μmol/L	2-23 μg/L
	U, 24 de ore	0,07-0,67 μmol/L	5-50 μg/d
Cadmiu	S	< 44,5 nmol/L	< 5,0 mg/L
Coenzima Q10 (ubichinonă)	P	433-1532 μg/L	433-1532 μg/L
Beta-caroten	Ser	0,07-1,43 μmol/L	4-77 μg/dL
Cupru			
	Ser	11-22 μmol/L	7-140 μg/dL
	U, 24 de ore	< 0,95 μmol/d	< 60 μg/d
Acid folic	Eritrocite	340-1020 nmoli/L celule	150-450 ng/ml celule
Acid folic	Ser	12,3-40,8 nmoli/L	5,4-18 ng/ml
Plumb (adulți)	Ser	< 0,5 μmol/L	< 10 μg/L
Mercur			
	S	3,0-294 nmol/L	0,6-59 μg/L
	U, 24 de ore	< 99,8 nmol/L	< 20 μg/L
Seleniu	Ser	0,8-2,0 μmol/L	63-160 μg/L
Vitamina A	Ser	0,7-3,5 μmol/L	20-100 μg/dL
Vitamina B_1 (tiamină)	Ser	0-75 nmol/L	0-2 μg/dL
Vitamina B_2 (riboflavină)	Ser	106-638 nmol/L	4-24 μg/dL
Vitamina B_6	P	20-121 nmol/L	5-30 ng/mL
Vitamina B_{12}	Ser	206-735 pmol/L	279-996 pg/mL
Vitamina C (acidul ascorbic)	Ser	23-57 μmol/L	0,4-1,0 mg/dL
Vitamina D_3, 1,25-dihidroxi	Ser	60-108 pmol/L	25-45 pg/mL
Vitamina D_3, 25-hidroxi	P		
vară		37,4-200 nmol/L	15-80 ng/mL
iarnă		34,9-105 nmol/mL	14-42 ng/mL
Vitamina E	Ser	12-42 μmol/L	5-18 μg/L
Vitamina K	Ser	0,29-2,64 nmol/L	0,13-1,19 ng/mL
Zinc	Ser	11,5-18,4 μmol/L	75-120 μg/dL

[a] P = plasma; S = sânge integral; U = urină.

TABELUL A-5

CLASIFICAREA LDL-COLESTEROLULUI, A HDL-COLESTEROLULUI ȘI A COLESTEROLULUI TOTAL

LDL-colesterol, mg/dL (mmol/L)	
< 70 (< 1,81)	Opțiune terapeutică pentru pacienți cu risc foarte înalt
< 100 (< 2,59)	Optim
100-129 (2,59-3,34)	Aproape optim
130-159 (3,36-4,11)	Crescut la limită
160-189 (4,14-4,89)	Crescut
≥ 190 (≥ 4,91)	Foarte crescut
Colesterol total, mg/dL (mmol/L)	
< 200 (< 5,17)	De dorit
200-239 (5,17-6,18)	Crescut la limită
≥ 240 (≥ 6,21)	Crescut
HDL-colesterol, mg/dL (mmol/L)	
< 40 (< 1,03)	Scăzut
≥ 60 (≥ 1,55)	Crescut

Note: LDL, low-density lipoprotein = lipoproteine cu densitate scăzută; HDL, high-density lipoprotein = lipoproteine cu densitate crescută.
Sursă: Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III). JAMA 285:2486, 2001; and Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines: SM Grundy et al for the Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program. Circulation 110:227, 2004.

VALORI DE REFERINȚĂ PENTRU ANALIZE SPECIFICE

TABELUL A-6

LICHIDUL CEFALORAHIDIAN (LCR)[a]

	INTERVALUL DE REFERINȚĂ	
CONSTITUENT	**UNITĂȚI SI**	**UNITĂȚI CONVENȚIONALE**
Osmolaritate	292-297 mmol/kg apă	292-297 mosmol/L
Electroliți		
sodiu	137-145 mmol/L	137-145 meq/L
potasiu	2,7-3,9 mmol/L	2,7-3,9 meq/L
calciu	1,0-1,5 mmol/L	2,1-3,0 meq/L
magneziu	1,0-1,2 mmol/L	2,0-2,5 meq/L
clor	116-122 mmol/L	116-122 meq/L
CO_2 conținut	20-24 mmol/L	20-24 meq/L
P_{CO2}	6-7 kPa	45-49 mmHg
pH	7,31-7,34	
Glucoză	2,22-3,89 mmol/L	40-70 mg/dL
Lactat	1-2 mmol/L	10-20 mg/dL
Proteine totale		
lombar	0,15-0,5 g/L	15-50 mg/L
cisternal	0,15-0,25 g/L	15-25 mg/L
ventricular	0,06-0,15 g/L	6-15 mg/L
albumină	0,066-0,442 g/L	6,6-44,2 mg/L
IgG	0,009-0,057 g/L	0,9-5,7 mg/L
indice IgG[b]	0,29-0,59	
benzi oligoclonale	< 2 benzi, absente la electroforeza proteinelor serice efectuată simultan	
Amoniac	15-47 µmol/L	25-80 µg/dL
Creatinină	44-168 µmol/L	0,5-1,9 mg/dL
Proteine mielinice	< 4 µg/L	

TABELUL A-6 *(CONTINUARE)*

LICHIDUL CEFALORAHIDIAN (LCR)[a]

CONSTITUENT	INTERVALUL DE REFERINȚĂ UNITĂȚI SI	UNITĂȚI CONVENȚIONALE
Presiunea LCR		50-180 mmH_2O
Volumul LCR (adult)	aprox. 150 mL	
Hematii	0	0
Leucocite		
totale	0-5 celule mononucleare per µL	0-5 celule mononucleare per mm^3
formulă		
limfocite	60-70%	
monocite	30-50%	
neutrofile	absente	

[a] Deși concentrațiile lichidului cefalorahidian sunt valori echilibrate, este indicată măsurarea acelorași parametri în sânge.
[b] Indexul IgG = IgG LCR (mg/dL) x albumina serică (g/dL)/IgG serică (g/dL) x albumina LCR (mg/dL).

TABELUL A-7

ANALIZA URINEI

	NIVEL DE REFERINȚĂ UNITĂȚI SI	UNITĂȚI CONVENȚIONALE
Acid 5-hidroxiindolacetic (5-HIAA)	10-47 µmol/d	2-9 mg/d
Acid uric (dietă normală)	1,49-4,76 mmol/d	250-800 mg/d
Aciditate, titrabilă	20-40 mmol/d	20-40 mEq/d
Amilază		4-400 U/L
Amoniac	30-50 mmol/d	30-50 mEq/d
Calciu (10 mEq/d sau 200 mg/d calciu din dietă)	< 7,5 mmol/d	< 300 mg/d
Creatină (ca creatinină)		
bărbați	< 380 µmol/d	< 50 mg/d
femei	< 760 µmol/d	< 100 mg/d
Creatinină	8,8-14 mmol/d	1,0-1,6 g/d
Densitate	1,001-1,035	1,001-1,035
Eozinofile	< 100 000 eozinofile/L	< 100 eozinofile/mL
Fosfat (fosfor) (variabil în funcție de aport)	12,9-42,0 mmol/d	400-1 300 mg/d
Glucoză (metoda cu glucozooxidază)	0,3-1,7 mmol/d	50-300 mg/d
Iod, din urina spot		
Clasificarea OMS a deficienței de iod		
deficiență medie	20-49 µg/L	20-49 µg/L
deficiență gravă	< 20 µg/L	< 20 µg/L
deficiență ușoară	50-100 µg/L	50-100 µg/L
fără deficiență de iod	>100 µg/d	>100 µg/L
Microalbumină		
albuminurie clinică	>0,3 g/d	>300 mg/d
microalbuminurie	0,03-0,30 g/d	30-300 mg/d
normală	0,0-0,03 g/d	0-30 mg/d
Oxalat		
barbați	80-500 µmol/d	7-44 mg/d
femei	45-350 µmol/d	4-31 mg/d
*p*H	5,0-9,0	5,0-9,0
Potasiu (variabil în funcție de aport)	25-100 mmol/d	25-100 mEq/d
Proteine	< 0,15 g/d	< 150 mg/d
Raport clearance la amilază/creatinină [(Cl_{am}/Cl_{cr}) x 100]	01.mai	01.mai
Raport microalbumină/creatinină		
albuminurie clinică	>34 g/mol creatinină	>300 µg/mg creatinină

(Continuare pe pagina următoare)

TABELUL A-7 (CONTINUARE)

ANALIZA URINEI

	NIVEL DE REFERINȚĂ	
	UNITĂȚI SI	UNITĂȚI CONVENȚIONALE
microalbuminurie	3,4-34 g/mol creatinină	30-300 μg/mg creatinină
normal	0-3,4 g/mol creatinină	0-30 μg/mg creatinină
Sediment		
bacterii	Absente	
celule scuamoase	Absente	
celule tubulare	Absente	
celule vezicale	Absente	
cilindri coloizi	Absenți	
cilindri epiteliali	Absenți	
cilindri granulari	Absenți	
cilindri hematici	Absenți	
cilindri hialini	0-5/ câmp microscopic de putere mică	
cilindri leucocitari	Absenți	
cilindri mari	Absenți	
cristale	Absente	
hematii	0-2/câmp microscopic de putere mare	
leucocite	0-2/câmp microscopic de putere mare	
Sodiu (variabil în funcție de aport)	100-260 mmol/d	100-260 mmolEq/d
Uree nitrogen	214-607 mmol/d	6-17 g/d

Notă: OMS, Organizația Mondială a Sănătății.

TABELUL A-8

NUMĂRUL DE CELULE NUCLEATE DIN SPECIMENUL DE MĂDUVĂ HEMATOPOIETICĂ[a]

	INTERVAL OBSERVAT	INTERVAL DE ÎNCREDERE 95%, %	MEDIA, %
Celule blastice	0-3,2	0-3,0	1,4
Promielocite	3,6-13,2	3,2-12,4	7,8
Mielocite neutrofile	4-21,4	3,7-10,0	7,6
Mielocite eozinofile	0-5,0	0-2,8	1,3
Metamielocite	1-7,0	2,3-5,9	4,1
Neutrofile			
bărbați	21,0-45,6	21,9-42,3	32,1
femei	29,6-46,6	28,8-45,9	37,4
Eozinofile	0,4-4,2	0,3-4,2	2,2
Eozinofile plus mielocite eozinofile	0,9-7,4	0,7-6,3	3,5
Bazofile	0-0,8	0-0,4	0,1
Eritroblaști			
bărbați	18,0-39,4	16,2-40,1	28,1
femei	14,0-31,8	13,0-32,0	22,5
Limfocite	4,6-22,6	6,0-20,0	13,1
Plasmocite	0-1,4	0-1,2	0,6
Monocite	0-3,2	0-2,6	1,3
Macrofage	0-1,8	0-1,3	0,4
Raport M:E			
bărbați	1,1-4,0	1,1-4,1	2,1
femei	1,6-5,4	1,6-5,2	2,8

[a] Pe baza aspiratului prelevat de la 50 de voluntari sănătoși (30 de bărbați, 20 de femei).
Sursă: după BJ Bain: The bone marrow aspirate of healthy subjects. Br J Haematol 94(1):206, 1996.

TABELUL A-9

ANALIZA SCAUNULUI

	INTERVAL DE REFERINȚĂ	
	UNITĂȚI SI	UNITĂȚI CONVENȚIONALE
Acizi grași	0-21 mmol/d	0-6 g/24 h
Apă	< 0,75	< 75%
Azot	178 mmol/d	< 2,5 g/24 h
Cantitate	0,1-0,2 kg/d	100-200 g/24 h
Coproporfirină	611-1832 nmol/d	400-1 200 µg/24 hL
Grăsimi		
adult		< 7 g/d
adult cu dietă fără grăsimi		< 4 g/d
Leucocite	0	0
p*H*	7,0-7,5	
Urme de sânge ocult	negativ	negativ
Urobilinogen	85-510 µmol/d	50-300 mg/24 h
Uroporfirine	12-48 nmol/d	10-40 µg/24 h
Tripsină		20-95 U/g

Sursă: Modificat după F.T. Fishbach, M.B. Dunning III: *A Manual of Laboratory and Diagnostic Tests*, 7th ed., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2004.

TESTE FUNCȚIONALE SPECIALE

TABELUL A-10

TESTE FUNCȚIONALE RENALE

	INTERVAL DE REFERINȚĂ	
	UNITĂȚI SI	UNITĂȚI CONVENȚIONALE
Clearance (corectat la 1,72 m^2 suprafață corporală)		
Măsurarea fluxului plasmatic renal efectiv și a funcției tubulare		
Clearance-ul acidului *p*-aminohipuric (Cl_{PAH})		
bărbați (medie ± 1 SD)	10,9 ± 2,7 mL/s	654 ± 163 mL/min
femei (medie ± 1 SD)	9,9 ± 1,7 mL/s	594 ± 102 mL/min
Măsurarea ratei de filtrare glomerulară		
Clearance-ul (Cl) linulinei		
bărbați (medie ± 1 SD)	2,1 ± 0,4 mL/s	124 ± 25,8 mL/min
femei (medie ± 1 SD)	2,0 ± 0,2 mL/s	119 ± 12,8 mL/min
Clearance-ul creatininei endogene	1,5-2,2 mL/s	91-130 mL/min
Densitate specifică, interval maxim	1,002-1,028	1,002-1,028
Excreția de proteine, în urină	< 0,15 g/d	< 150 mg/d
Reabsorbția tubulară, a fosforului	0,79-0,94	79-94%
Testul concentrației și diluției		
Densitatea specifică a urinei		
după 12 ore de aport deliberat de apă	≤ 1,003	≤ 1,003
după 12 ore de restricție de fluide	>1,025	>1,025

TABELUL A-11

TESTE FUNCȚIONALE CIRCULATORII

TEST	INTERVAL DE REFERINȚĂ	
	UNITĂȚI SI	UNITĂȚI CONVENȚIONALE
Diferența de oxigen arterio-venoasă	30-50 mL/L	30-50 mL/L
Debit cardiac (Fick)	2,5-3,6 L/m² suprafață corporală per minut	2,5-3,6 L/m² suprafață corporală per minut
Indici de contractilitate		
dp/dt(dp/dt)/DP max. ventricul stâng când DP = 5,3 kPa (40 mmHg) (DP = presiune diastolică)	220 kPa/s (176-250 kPa/s) (37,6 ± 12,2)/s	1 650 mmHg/s (1320-1 880 mmHg/s) (37,6 ± 12,2)/s
rata de ejecție sistolică medie normalizată (angiografie)	3,32 ± 0,84 Volum telediastolic pe secundă	3,32 ± 0,84 volum telediastolic pe secundă
viteza medie de scurtare circumferențială a fibrelor (angiografie)	1,83 ± 0,56 circumferințe pe secundă	1,83 ± 0,56 circumferințe pe secundă
Fracția de ejecție: volum de ejecție/ volum telediastolic (SV/EDV)	0,67 ± 0,08 (0,55-0,78)	0,67 ± 0,08 (0,55-0,78)
Volum telediastolic	70 ± 20,0 mL/m² (60-88 mL/m²)	70 ± 20,0 mL/m² (60-88 mL/m²)
Volum telesistolic	25 ± 5,0 mL/m² (20-33 mL/m²)	25 ± 5,0 mL/m² (20-33 mL/m²)
Travaliul (lucrul mecanic) ventricular stâng		
indicele travaliului de ejecție	50 ± 20,0 (g•m)/m² (30-110)	50 ± 20,0 (g•m)/m² (30-110)
indicele travaliului pe minut ventricular stâng	1,8-6,6 [(kg•m)/m²]/min	1,8-6,6 [(kg•m)/m²]/min
indicele consumului de oxigen	110-150 mL	110-150 mL
Aportul maxim de oxigen	35 mL/min (20-60 mL/min)	35 mL/min (20-60 mL/min)
Rezistența vasculară pulmonară	2-12 (kPa•s)/L	20-130 (dyn•s)/cm⁵
Rezistența vasculară sistemică	77-150 (kPa•s)/L	770-1 600 (dyn•s)/cm⁵

Sursă: E. Braunwald et al.: *Heart Disease*, 6th ed., Philadelphia Saunders, 2001.

TABELUL A-12

TESTE GASTROINTESTINALE

TEST	REZULTATE	
	UNITĂȚI SI	UNITĂȚI CONVENȚIONALE
Teste de absorbție		
D-xiloză: à jeun, 25 g xiloză în apă se administrează per os dimineața		
Urina, se colectează în următoarele 5 ore	25% din doza ingerată	25% din doza ingerată
Ser, la 2 ore după administrare	2,0-3,5 mmol/L	30-52 mg/dL
Vitamina A: se ia o probă de sânge à jeun și se administrează oral 200 000 de unități de vitamina A uleioasă	Nivelul seric à jeun trebuie să se dubleze în 3-5 ore	Nivelul seric à jeun trebuie să se dubleze în 3-5 ore
Testul la bentiromid (funcția pancreatică): se administrează per os 500 mg de bentiromid (chymex); se măsoară acidul *p*-aminobenzoic în:		
plasmă		>3,6 (± 1,1) μg/mL la 90 de minute
urină	> 50% recuperat în 6 ore	> 50% recuperat în 6 ore
Sucul gastric		
Volum		
24 de ore	2-3 L	2-3 L
nocturn	600-700 mL	600-700mL
bazal, à jeun	30-70 mL/h	30-70 mL/h
Reacție		
pH	1,6-1,8	1,6-1,8
aciditate titrabilă a sucului gastric à jeun	4-9 μmol/s	15-35 meq/h

TABELUL A-12 (CONTINUARE)

TESTE GASTROINTESTINALE

TEST	REZULTATE	
	UNITĂȚI SI	UNITĂȚI CONVENȚIONALE
Debitul de acid		
Bazal		
femei (medie ± 1 SD)	0,6 ± 0,5 μmol/s	2,0 ± 1,8 meq/h
bărbați (medie ± 1 SD)	0,8 ± 0,6 μmol/s	3,0 ± 2,0 meq/h
Maximal (după administrare s.c. de histamină acid fosfat, 0,004 mg/kg corp și precedată de 50 mg prometazină sau după betazole, 1,7 mg/kg corp sau pentagastrin 6 μg/kgcorp)		
femei (medie ± 1 SD)	4,4 ± 1,4 μmol/s	16 ± 5 meq/h
bărbați (medie ± 1 SD)	6,4 ± 1,4 μmol/s	23 ± 5 meq/h
Raport debit acid bazal/ debit acid maximal	≤ 0,6	≤ 0,6
Gastrină, serică	0-200 μg/L	0-200 pg/L
Testul la secretină (funcția pancreasului exocrin): o unitate pe kg corp, i.v.		
volum (sucul pancreatic) în 80 de minute	> 2,0 mL/kg	> 2,0 mL/kg
concentrația bicarbonatului	> 80 mmol/L	> 80 meq/L
debitul bicarbonatului în 30 de minute	> 10 mmol	> 10 meq/L

TABELUL A-13

ECOCARDIOGRAFIE DOPPLER – VALORI NORMALE LA ADULT

	INTERVAL DE REFERINȚĂ	MEDIE
RVD (cm), măsurat la bază în vedere apicală a camerei 4	2,6-4,3	3,5 ± 0,4
LVID (cm), măsurată în vedere parasternală a axului lung	3,6-5,4	4,7 ± 0,4
Grosimea peretelui posterior al LV (cm)	0,6-1,1	0,9 ± 0,4
Grosimea peretelui IVS (cm)	0,6-1,1	0,9 ± 0,4
Dimensiunile atriului stâng (cm), antero-posterior	2,3-3,8	3,0 ± 0,3
Dimensiunile rădăcinii aortei (cm)	2,0-3,5	2,4 ± 0,4
Separația cuspidelor aortice (cm)	1,5-2,6	1,9 ± 0,4
Procentul scurtării fracționate	34-44%	36%
Fluxul mitral (m/s)	0,6-1,3	0,9
Fluxul tricuspidian (m/s)	0,3-0,7	0,5
Artera pulmonară (m/s)	0,6-0,9	0,75
Aorta (m/s)	1,0-1,7	1,35

Notă: RVD = dimensiunile ventriculului drept; LVID = dimensiunile interne ale ventriculului stâng; LV = ventriculul stâng; IVS = sept interventricular.

Sursă: după A. Weymen: *Principles and Practice of Echocardiography*, 2d ed., Philadelphia, Lea and Febiger, 1994.

TABELUL A-14

TESTE PULMONARE

	SIMBOL	VALORI TIPICE BĂRBAT, VÂRSTĂ: 40 DE ANI, GREUTATE: 75 KG, ÎNĂLȚIME: 175 CM	VALORI TIPICE FEMEIE, VÂRSTĂ: 40 DE ANI, GREUTATE: 60 KG, ÎNĂLȚIME: 160 CM
Mecanica pulmonară			
Spirometrie – curbele volum-timp			
capacitate vitală forțată	FVC	5,1 L	3,6 L
volum expirator maxim	FEV_1 (VEMS)	4,1 L	2,9 L
FEV_1/FVC	$FEV_{1\%}$	80%	82%
debit medio-expirator forțat maxim	MMF (FEF 25-27)	4,8 L	3,6 L/s
debit expirator forțat maxim	MEFR (FEF 200-1 200	9,4 L/s	6,1 L/s
Spirometrie – curbele flux-volum			
fluxul expirator maxim la 50% din capacitatea vitală forțată	V_{max} 50 (FEF 50%)	6,1 L/s	4,6 L/s
fluxul expirator maxim la 75% din capacitatea vitală forțată	V_{max} 75 (FEF 75%)	3,1 L/s	2,5 L/s
Rezistența la fluxul de aer			
Rezistența pulmonară	RL (R_L)	< 3,0 (cmH_2O/s)/L	
Rezistența căilor respiratorii	Raw	< 2,5 (cmH_2O/s)/L	
Conductanța specifică	SGaw	< 0,13 (cmH_2O/s)/L	
Complianța pulmonară			
forța statică de recul la capacitate pulmonară totală	Pst TLC	25 ± 5 cmH_2O	
complianța pulmonară (statică)	CL	0,2 L /cmH_2O	
complianța pulmonară și toracică	C(L + T)	0,1 L /cmH_2O	
complianța dinamică la 20 de respirații pe minut	C dyn 20	0,25 ± 0,05 L/cmH_2O	
Presiuni respiratorii statice maxime			
Presiune inspiratorie maximă	MIP	>90 cmH_2O	>50 cmH_2O
Presiune exspiratorie maximă	MEP	>150 cmH_2O	>120 cmH_2O
Volume pulmonare			
Capacitate pulmonară totală	TLC (CPT)	6,7 L	4,9 L
Capacitate reziduală funcțională	FRC (CRF)	3,7 L	2,8 L
Volum rezidual	RV (VR)	2,0 L	1,6 L
Capacitate inspiratorie	IC	3,3 L	2,3 L
Volum expirator de rezervă	ERV	1,7 L	1,1 L
Capacitate vitală	VC (CV)	5,0 L	3,4 L
Schimbul de gaze (nivelul mării)			
Presiunea arterială a O_2	Pa_{O2}	12,7 ± 0,7 kPa (95 ± 5 mmHg)	
Presiunea arterială a CO_2	Pa_{CO2}	5,3 ± 0,3 kPa (40 ± 2 mmHg)	
Saturația arterială a O_2	Sa_{O2}	0,97 ± 0,02 (97 ± 2%)	
pH-ul sângelui arterial	*pH*	7,40 ± 0,02	
Bicarbonat arterial	HCO_3^-	24 ± 2 meq/L	
Excesul de baze	BE	0 ± 2 meq/L	
Capacitatea de difuzie a monoxidului de carbon (o singură respirație)	DL_{CO}	0,42 mL CO/s/mmHg (25 mL CO/min/mmHG)	
Volumul spațiului mort	V_D	2 mL/kg	
Spațiu mort fiziologic; raportul volumul spațiului mort/volumul curent	V_D/V_T		
repaus		≤ 35% V_T	
efort		≤ 20% V_T	
Diferența alveolară-arterială pentru O_2	$P(A - a)O_2$	≤ 2,7 kPa 20 ≤ kPa (≤ 20 mmHg)	













TABELUL A-15

FLUIDELE DIN ORGANISM ȘI ALȚI INDICI DE MASĂ

	INTERVAL DE REFERINȚĂ	
	UNITĂȚI SI	UNITĂȚI CONVENȚIONALE
Lichid de ascită		
Fluidele din organism		
volum total	50% (la obez) la 70%	
intracelular	0,3-0,4 din greutatea organismului	
extracelular	0,2-0,3 din greutatea organismului	
Sânge		
Volum total		
bărbați	69 mL/kg greutate corporală	
femei	65 mL/kg greutate corporală	
Volum plasmatic		
bărbați	39 mL/kg greutate corporală	
femei	40 mL/kg greutate corporală	
Volum eritrocitar		
bărbați	30 mL/kg greutate corporală	1,15-1,21 L/m² suprafață corporală
femei	25 mL/kg greutate corporală	0,95-1,00 L/m² suprafață corporală
Indicele de masă corporală	18,5-24,9 kg/m²	18,5-24,9 kg/m²

TABELUL A-16

UNITĂȚI DE MĂSURARE A RADIAȚIILOR

CANTITATE	UNITĂȚI VECHI	UNITĂȚI SI	DENUMIREA UNITĂȚII SI (ȘI ABREVIEREA)	CONVERSIA
Activitate	Curie (Ci)	Dezintegrări pe secundă (dps)	Becquerel (BQ)	1 Ci = $3,7 \times 10^{10}$ Bq
				1 mCi = 37 mBq
				1 µCi = 0,037 MBq sau 37 GBq
				1 Bq = $2,703 \times 10^{-11}$ Ci
Doza absorbită	Rad	Joule pe kilogram (J/kg)	Gray (Gy)	1 Gy = 100 rad
				1 rad = 0,01 Gy
				1 mrad = $10c^{-3}$Gy
Expunere	Roentgen (R)	Coulomb pe kilogram (C/kg)	-	1 C/kg = 3 876 R
				1 R = $2,58 \times 10^{-4}$ C/kg
				1 mR = 258 pC/kg
Doza echivalentă	Rem	Joule pe kilogram (J/kg)	sievert (Sv)	1 Sv = 100 rem
				1 rem = 0,01 Sv
				1 mrem = 10 µSv

BIBLIOGRAFIE

KRATZ A. et al: Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Laboratory reference values. N Engl J Med 351(15):1548, 2004.

LEHMAN H. P., HENRY J. B.: SI units, în Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods, 21st ed, R. C. McPherson, M. R. Pincus (eds). Philadelphia, Elsevier Saunders, 2007, pp. 1404-1418.

PESCE M. A.: Reference ranges for laboratory tests and procedures, în Nelson's Textbook of Pediatrics, 18th ed, R. M. Klegman et al. (eds). Philadelphia, Elsevier Saunders, 2007, pp. 2943-2949.

SOLBERG H. E.: Establishment and use of reference values, în Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics, 4th ed, C. A. Burtis et al. (eds). Philadelphia, Elsevier Saunders, 2006, pp. 425-448.

RECAPITULARE ȘI AUTOEVALUARE*

Charles Wiener ■ Gerald Bloomfield ■ Cynthia D. Brown ■ Joshua Schiffer ■ Adam Spivak

ÎNTREBĂRI

INDICAȚII: alegeți răspunsul **cel mai bun** la fiecare întrebare.

1. O femeie albă în vârstă de 46 de ani se prezintă la cabinetul dumneavoastră exprimându-și îngrijorarea în legătură cu diagnosticul de hipertensiune arterială care i s-a pus în urmă cu o lună. Vă întreabă despre posibilitatea de a dezvolta complicații ale acestei boli, inclusiv insuficiența renală și accidentul vascular cerebral. Ea neagă alte antecedente medicale patologice în afară de hipertensiune arterială și nu prezintă simptome care să sugereze o cauză secundară. Urmează tratament cu hidroclorotiazidă 25 mg/zi; fumează 10 țigarete/zi și consumă alcool nu mai mult de o dată pe săptămână. Antecedentele heredo-colaterale relevă hipertensiune arterială la ambii părinți. Mama sa a decedat din cauza unui accident vascular cerebral. Tatăl său este în viață, dar prezintă boală coronariană și face hemodializă. Tensiunea ei arterială este 138/90 mmHg. Indicele de masă corporală este 23 kg/m^2. Nu prezintă exsudate retiniene sau alte semne de retinopatie hipertensivă. Șocul apexian nu este deplasat, dar este puternic. Frecvența și ritmul cardiac sunt regulate, fără galopuri. Pulsul periferic este normal. Electrocardiograma (ECG) arată un ax electric de –30 de grade, cu criterii de voltaj la limită pentru hipertrofie ventriculară stângă. Nivelul seric al creatininei este 1,0 mg/dL.

Care dintre următoarele elemente din istoricul medical al pacientei și din examenul fizic reprezintă un factor de risc pentru un prognostic rezervat la un pacient cu hipertensiune arterială?

A. Antecedentele heredocolaterale de insuficiență renală și accident vascular cerebral.
B. Creșterea persistentă a valorilor tensiunii arteriale după începerea terapiei.
C. Continuarea fumatului.
D. Continuarea consumului de alcool.
E. Prezența semnelor de hipertrofie ventriculară stângă pe ECG.

2. Un bărbat în vârstă de 68 de ani se prezintă la cabinetul dumneavoastră pentru o vizită de rutină. Vă spune că se simte bine și nu acuză niciun fel de simptome. Antecedentele sale medicale patologice includ

2. (*Continuare*)
hipertensiunea arterială și hipercolesterolemie. Continuă să fumeze un pachet de țigări pe zi. Urmează tratament cu chlorthalidone 25 mg/zi, atenolol 25 mg/zi și pravastatin 40 mg seara la culcare. Tensiunea arterială este 135/85 mmHg, iar frecvența cardiacă 66 bătăi/minut. La palparea abdomenului remarcați o masă pulsatilă de aproximativ 4 cm, localizată în stânga ombilicului. Confirmați diagnosticul de anevrism aortic abdominal prin CT. Este localizat infrarenal și are un diametru de 4,5 cm. Următoarele afirmații cu privire la diagnosticul pacientului sunt adevărate *cu excepția*:

A. Riscul la 5 ani de rupere a anevrismului de această dimensiune este de 1-2%.
B. Intervenția chirurgicală sau endovasculară este justificată din cauza dimensiunilor anevrismului.
C. Ținând seama de localizarea infrarenală a acestui anevrism, plasarea unui stent endovascular intrarenal reprezintă o opțiune dacă acesta se mărește.
D. Intervenția chirurgicală sau endovasculară este justificată dacă pacientul dezvoltă durere abdominală recurentă sau dureri de spate.
E. Intervenția chirurgicală sau endovasculară este justificată dacă diametrul anevrismului crește peste 5,5 cm.

3. O pacientă în vârstă de 43 de ani se prezintă la camera de gardă acuzând dispnee progresivă la efort și apariția bruscă de ulcerații dureroase la degetele de la picioare. Ea a remarcat aceste simptome în ultimele trei luni. Dispneea a progresat astfel încât nu poate merge decât câțiva pași, apoi trebuie să se oprească. În această perioadă, a observat apariția tusei însoțite ocazional de spută subțire, de culoare roz. De asemenea, se plânge că respiră greu pe parcursul nopții, fiind nevoită să doarmă pe trei perne, dar dispneea o mai trezește din somn o dată sau de două ori. În urmă cu două zile a observat niște ulcerații dureroase pe degetele 1 și 4 de la piciorul stâng. La început au apărut niște zone dureroase de culoare roșie, care apoi s-au ulcerat. Nu a prezentat febră, frisoane sau scădere în greutate. Nu are istoric de dureri toracice, boli cardiace sau sufluri cardiace. A avut o stare bună de sănătate până în urmă cu trei luni și nu ia niciun fel de medicament. A făcut ultimul control stomatologic în urmă cu aproximativ 8 luni. Semnele ei vitale sunt:

*Întrebările și răspunsurile au fost luate din Wiener C, et al (eds). *Harrison's Principles of Internal Medicine Self-Assessment and Board Review, 17th ed.* New York: McGraw-Hill, 2008.

3. (*Continuare*)
tensiunea arterială 145/92 mmHg, frecvența cardiacă 95 bătăi/minut, frecvența respiratorie 24 respirații/minut, temperatura 37,7°C și Sa_{O_2} 95% în aerul din cameră. Frecvența și ritmul cardiac sunt normale. La auscultația cordului se aude un suflu de gradul III/IV mezodiastolic, însoțit ocazional de un zgomot grav mezodiastolic care apare doar în ortostatism. Tensiunea venoasă jugulară este măsurată la 10 cm deasupra unghiului sternal. Se aud câteva crepitante bazale. Prezintă edeme 1+ la nivelul genunchilor. La nivelul degetului mare stâng, se observă o zonă eritematoasă cu o ulcerație centrală acoperită de o escară de culoare neagră. Aceeași leziune este prezentă și la nivelul degetului 4 de la piciorul stâng. Pulsurile periferice sunt normale. I se efectuează pacientei o ecocardiogramă (vezi **Figura 3**). Care este cel mai adecvat plan de tratament pentru această pacientă?

A. Consult de chirurgie cardiacă pentru tratament definitiv.
B. Se inițiază tratament intravenos cu penicilină și gentamicină.
C. Se efectuează hemoculturi și se inițiază tratamentul pe baza rezultatelor acestora.
D. Se efectuează o scanare tomografică cu emisie de pozitron pentru evaluarea prezenței unei cancer primar.
E. Se efectuează cateterizare cardiacă stângă și se ia în considerare intervenția chirurgicală pe baza rezultatelor obținute.

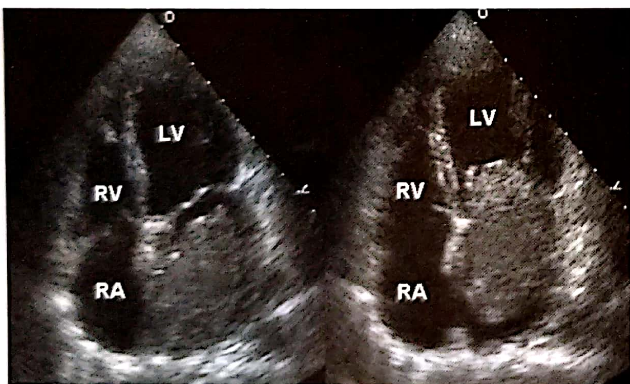


FIGURA 3

4. Un pacient în vârstă de 57 de ani se prezintă la un control de rutină pentru angină cronică stabilă. Este un fost mare fumător, care a avut o dietă nesănătoasă până de curând. De când a adoptat o dietă sănătoasă și a început un regim de exerciții adecvat, a scăzut în greutate și își menține tensiunea arterială sub control. Cateterizarea cardiacă efectuată în urmă cu o lună a arătat două leziuni neobstructive coronariene la nivelul arterei circumflexe stângi. El încă mai are dureri anginoase reproductibile la efort fizic moderat, dar care se ameliorează complet la administrarea sublinguală de

4. (*Continuare*)
nitroglicerină. Care dintre următorii factori este cel mai puțin probabil să contribuie la angina pacientului?

A. Rezistența arterială coronariană epicardică.
B. Frecvența cardiacă.
C. Concentrația hemoglobinei.
D. Capacitatea de difuzie a plămânului.

5. Urmărind traseul din **Figura 5**, ce tip de anomalie de conducere observați și unde este localizat de obicei blocajul pe calea de conducere?

A. Bloc de gradul întâi; intranodal.
B. Bloc AV de gradul al doilea, tip 1; intranodal.
C. Bloc AV de gradul al doilea, tip 2; infranodal.
D. Bloc AV de gradul al doilea, tip 2; intranodal.

6. Bărbat de 62 de ani își pierde conștiența pe stradă; i se aplică măsuri de resuscitare și este dus la spital. La camera de gardă i se efectuează o electrocardiogramă (vezi **Figura 6**). Care dintre următoarele afecțiuni ar putea explica aceste manifestări?

A. Hipokaliemia.
B. Hiperkaliemia.
C. Hemoragia intracerebrală.
D. Intoxicația digitalică.
E. Tetania hipoglicemică.

7. La cabinetul dumneavoastră se prezintă pentru un control un pacient în vârstă de 86 de ani, care suferă de 4 ani de stenoză aortică severă, fără simptome. De puțin timp, și-a redus activitatea din cauza stării de amețeală care apare la efort. Soția lui spune că în urmă cu o săptămână a leșinat în timp ce lucra în grădină. La examinare, are tensiunea arterială 150/85 mmHg și pulsul 76 bătăi/minut. La auscultație se decelează un suflu de ejecție de gradul III/VI care se extinde la S_2, cu iradiere în carotide. S_2 este abia perceptibil, în concordanță cu examinările anterioare. Pulsurile la carotide sunt întârziate, așa cum a fost și în trecut. De asemenea, prezintă zgomote la nivelul arterelor femurale și al aortei abdominale. Pulsurile periferice sunt bilaterale 2+. Examenele de laborator arată o creatinină de 0,9 mg/dL, LDL-colesterol 75 mg/dL, HDL-colesterol 50 mg/dL. Care este următorul pas în tratamentul acestui pacient?

A. Înlocuirea chirurgicală a valvei aortice.
B. Recuperare cardiacă.
C. Aranjamente pentru sfârșitul vieții cu internare într-un azil.
D. Îmbunătățirea controlului tensiunii arteriale.
E. Ecocardiogramă transtoracică.



FIGURA 5

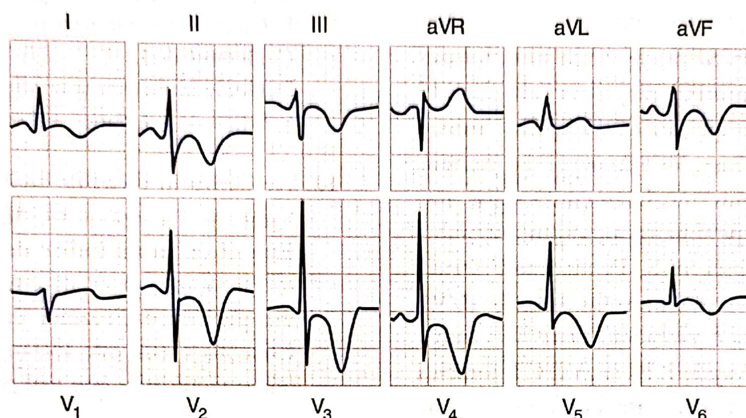


FIGURA 6

8. Un bărbat în vârstă de 35 de ani este evaluat pentru dispnee, pe care a observat-o în urmă cu aproximativ 12 luni, la efort. Aceasta s-a agravat progresiv astfel încât la momentul prezentării la cabinet este capabil să meargă doar 5–6 metri, trebuind apoi să se oprească. În general, el își evaluează starea de sănătate ca fiind bună, deși își amintește că atunci când a fost mic, i s-a spus că are un suflu cardiac. Nu a fost văzut de un medic în ultimii 15 ani. La examinare se descoperă că este hipoxic, cu Sa_{O_2} de 85% în aerul din cameră. Examenul cardiac relevă un suflu aspru (ca zgomotul unui motor), atât în sistolă, cât și în diastolă, însoțit de un freamăt palpabil. Există o accentuare a suflului în sistola terminală la nivelul unghiului sternal stâng superior. Prezintă cianoză și degete hipocratice la picioare, nu la mâini. Care este cauza cea mai probabilă a suflului la acest pacient?

A. Întoarcerea venoasă pulmonară anormală.
B. Coarctație de aortă.
C. Canal arterial persistent.
D. Tetralogia Fallot.
E. Defect septal ventricular.

9. În secția de cardiologie este internat un pacient în vârstă de 69 de ani cu infarct miocardic inferior cu supradenivelare de segment ST, care a beneficiat de intervenție coronariană percutanată de urgență efectuată cu succes și este în recuperare. Mai târziu în acea zi

9. (*Continuare*)
s-a plâns de dispnee cu ortopnee. Semnele vitale: tensiune arterială 118/74 mmHg, frecvență cardiacă 63 bătăi/minut, frecvență respiratorie 20 respirații/minut și Sa_{O_2} 91% în aerul din cameră. La auscultația pulmonară se decelează crepitante bilateral. Presiunea venoasă jugulară este ridicată. Se decelează un suflu sistolic muzical de gradul III/VI la baza inimii, cu un pattern crescendo-descrescendo, a cărui intensitate nu se modifică cu respirația și nu iradiază în axilă. Se recomandă o ecocardiografie bidimensională. Care dintre următoarele constatări ecocardiografice este cea mai probabilă?

A. Jet regurgitant mitral excentric.
B. Vibrații rapide ale cuspidei mitrale anterioare.
C. Variație respiratorie a vitezei la nivelul valvei mitrale.
D. Mișcare anterioară sistolică a valvei mitrale aortice (anterioară).
E. Defect septal ventricular.

10. Un bărbat în vârstă de 44 de ani cu istoric de hipertensiune arterială prost controlată se prezintă la camera de gardă pentru dureri toracice severe cu caracter lancinant, care au debutat brusc în această după-amiază în timp ce se odihnea. El descrie durerea ca fiind sfâșietoare și radiază în spate. De asemenea, acuză o stare de amețeală, fără grețuri sau vărsături. Nu a mai avut

10. (*Continuare*)
un asemenea episod dureros și de obicei este capabil să facă exerciții fizice fără a prezenta durere. În plus, are istoric de hipercolesterolemie. I s-a recomandat tratament cu felodipină, 10 mg/zi și rosuvastatin, 10 mg/zi, dar a spus că le lua intermitent. Este fumător: 20 de țigarete/zi de la vârsta de 20 de ani. Are antecedente heredocolaterale de boală coronariană (tatăl său a avut un infarct miocardic la vârsta de 60 de ani). La examinarea fizică, pacientul pare că nu se simte bine și este diaforetic. Semnele vitale sunt: tensiunea arterială 190/110 mmHg, frecvența cardiacă 112 bătăi/minut, frecvența respiratorie 26 respirații/minut, temperatura 36,3°C și Sa_{O_2} 98% în aerul din cameră. Pulsul la carotide este puternic. Examenul cardiac arată o zonă precordială hiperdinamică. Ritmul este tahicardic, dar regulat. Este prezent S_4. Pe marginea sternală inferioară stângă se auscultă un suflu diastolic II/VI. Electrocardiograma arată o supradenivelare de 1 mm a segmentului ST în derivațiile I, III și aVF. CT toracică cu contrast arată disecția aortei ascendente cu o cantitate mică de lichid pericardic. Care este tratamentul cel mai adecvat în cazul acestui pacient?

A. Cateterizare cardiacă de urgență.
B. Intervenție chirurgicală cardiacă de urgență.
C. Nitroprusiat și esmolol i.v.
D. Nitroprusiat și esmolol i.v. și intervenție chirurgicală cardiacă de urgență.
E. Tromboliză cu tenecteplase.

11. O femeie în vârstă de 29 de ani este internată în secția de terapie intensivă cu diagnosticul de rabdomioliză,

11. (*Continuare*)
din cauza sindromului de compartiment la membrele inferioare în urma unui accident de mașină. Evoluția clinică a fost complicată de o insuficiență renală cronică și durere severă. I s-a efectuat fasciotomie și a fost internată în secția de terapie intensivă. I se face o electrocardiogramă (vezi **Figura 11**). Care este pasul următor ce trebuie făcut în cazul acestei paciente?

A. O electrocardiogramă cu 18 derivații.
B. Cateterizare coronariană.
C. Hemodializă.
D. Fluide intravenos și un diuretic de ansă.
E. Studii de ventilație/perfuzie.

12. Un bărbat în vârstă de 54 de ani suferind de diabet zaharat tip 2 acuză de trei luni dureri toracice la efort. Este obez, cu un indice de masă corporală de 32 kg/m²; tensiunea arterială este 150/90 mmHg, fără edeme periferice. Prezintă un Z_4, fără sufluri cardiace. Glicemia à jeun este 130 mg/dL. Care dintre următoarele caracteristici este mai posibilă la acest pacient?

A. Nivelul ridicat al HDL-colesterolului.
B. Rezistența la insulină.
C. Particule LDL mai mari decât normal.
D. Reducerea nivelului endotelinei serice.
E. Reducerea nivelului homocisteinei serice.

13. În secția de terapie intensivă se internează un bărbat în vârstă de 45 de ani, cu simptome de insuficiență cardiacă congestivă. Este dependent de heroină și cocaină, administrându-și-le zilnic pe cale injectabilă. Hemoculturile au arătat prezența unui *Staphylococcus aureus* meticilino-sensibil în patru din patru recipiente în

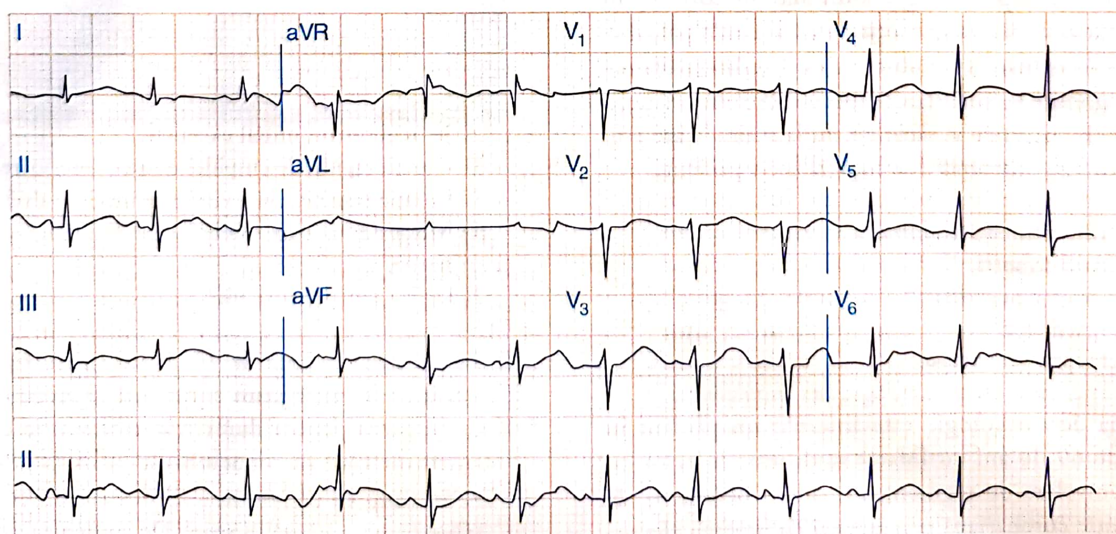


FIGURA 11

13. *(Continuare)*
12 ore. Evaluarea semnelor vitale arată: tensiunea arterială 110/40 mmHg și o frecvență cardiacă de 132 de bătăi pe minut. De-a lungul marginii sternale stângi se ascultă un suflu diastolic gradul IV/VI. În **Figura 13** este prezentată o schemă a pulsului carotidian. Care este cea mai posibilă cauză a suflului prezent la acest pacient?

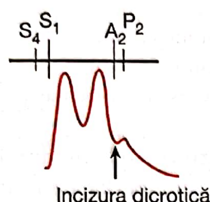


FIGURA 13

A. Insuficiență aortică.
B. Stenoză aortică.
C. Stenoză mitrală.
D. Insuficiență mitrală.
E. Insuficiență tricuspidiană.

14. Un bărbat în vârstă de 30 de ani este transportat la camera de gardă după un accident de motocicletă. Acuză dureri toracice moderate. Devine hipotensiv și prezintă puls paradoxal. Zgomotele cardiace sunt asurzite. Examenul venelor gâtului nu arată prezența semnului Kussmaul. Electrocardiograma este nesemnificativă, iar radiografia toracică arată o inimă mărită. Se plasează un cateter cardiac drept. Care dintre următoarele valori este în concordanță cu diagnosticul pacientului?

	PRESIUNE, AD MMHG	PRESIUNE, AP MMHG	PRESIUNE, PCW mmHg
A	16	75/30	11
B	16	34/16	16
C	16	100/30	28
D	16	45/22	20
E	16	22/12	10
Valori normale	0–5	12–28/3–13	3–11

Notă: AD, atriul drept; AP, artera pulmonară; PCW, presiune capilară pulmonară blocată.

15. Aveți o pacientă cu angină pectorală stabilă, în postmenopauză, suferind de o angină refractară în ciuda tratamentului cu metoprolol și izosorbid dinitrat, ca și a altor medicamente antiischemice. Antecedentele sale medicale includ bypass de arteră coronară (CABG), boală pulmonară obstructivă cronică, bloc atrioventricular de gradul doi, bloc de ramură stângă și dislipidemie. Cateterizarea cardiacă efectuată recent a relevat că boala coronariană nu se pretează la intervenție percutanată, iar pacienta nu dorește repetarea CABG. Funcția renală este normală. Fracția de ejecție ventriculară stângă este 15% și are simptome care o încadrează în insuficiență cardiacă clasa a II-a New York Heart Association. Tensiunea sa arterială și pulsul permit adăugarea la tratament a unui blocant al canalelor de calciu. Ce medicament din această clasă este cel mai indicat în cazul acestei paciente?

A. Amlodipină.
B. Diltiazem.
C. Nifedipin cu eliberare imediată.
D. Verapamil.

16. O femeie în vârstă de 30 de ani este consultată în clinică înainte de a i se face o dilatație esofagiană pentru o strictură. Antecedentele ei medicale personale includ prolapsul de valvă mitrală cu regurgitație ușoară. Nu ia medicamente și este alergică la penicilină. Dintre următoarele medicamente, pe care trebuie să i-l recomande medicul?

A. Claritromicină 500 mg p.o. cu o oră înainte de procedură.
B. Clindamicină 450 mg p.o. cu o oră înainte de procedură.
C. Vancomicină 1 g intravenos înainte de procedură.
D. Această procedură are risc redus și, de aceea, nu este nevoie de profilaxie.
E. Afecțiunea sa vasculară are risc scăzut și, de aceea, profilaxia nu este indicată.

17. Sunteți chemat la un pacient suferind de angină Prinzmetal, care prezintă dureri toracice. Acestuia i s-a efectuat în urmă cu 2 zile o cateterizare cardiacă ce a arătat stenozarea în procent de 60% a arterei coronare drepte, asociată cu un spasm în timpul angiogramei coronariene. Ce manifestare se asociază cu diagnosticul de angină Prinzmetal?

A. Durere toracică obținută prin palparea peretelui toracic.
B. Anomalii specifice ale ST-T.
C. Ameliorarea durerii în urma consumului de apă rece.
D. Supradenivelarea de ST în derivațiile II, III și aVF.
E. Subdenivelarea de ST în derivațiile I, aV_1 și V_6.

18. Un bărbat din Bolivia în vârstă de 38 de ani este internat în secția de terapie intensivă cardiovasculară cu insuficiență cardiacă decompensată. Nu își cunoaște antecedentele medicale personale și nu urmează niciun fel de tratament. A emigrat din Mexic în urmă

18. *(Continuare)*
cu 10 ani și acum lucrează într-un magazin. La examenul fizic prezintă semne de congestie și de perfuzie deficitară. Electrocardiograma arată un bloc de ramură dreaptă și un bloc atrioventricular de gradul întâi. Ecocardiograma indică ventricule dilatate cu pereții subțiați. De asemenea, prezintă un anevrism apical în ventriculul stâng cu constituirea de trombuși. Îi tratați simptomatic insuficiența cardiacă și începeți anticoagularea. Cateterizarea cardiacă arată artere coronare normale, fără ateroscleroză. Care afirmație este adevărată în ceea ce privește prognosticul pacientului?

A. Scăderea agresivă a lipidelor [lipoproteine cu densitate scăzută (LDL) < 70 mg/dL] s-a dovedit benefică în această afecțiune.
B. Blocantele canalelor de calciu vor împiedica progresia bolii pacientului.
C. Transplantul cardiac reprezintă singurul tratament pentru această afecțiune.
D. Funcția cardiacă a pacientului se va îmbunătăți în timp.
E. Nifurtimox oferă o șansă rezonabilă pentru tratament.

19. Consultați o femeie în vârstă de 43 de ani, care se plânge de dispnee la efort. S-a simțit bine până în urmă cu două luni, când a început să acuze o scădere a toleranței la efort și stare de oboseală. Neagă prezența durerii toracice, dar prezintă simptomele insuficienței cardiace clasa a II-a New York Heart Association. Nu prezintă ortopnee sau dispnee paroxistică nocturnă. A observat edeme gleznière bilaterale care dispar în poziție culcată. Are un copil și nu prezintă alte afecțiuni în antecedentele patologice personale. La examenul cordului, presiunea în venele jugulare este ușor crescută și apare o undă *a* amplă. Se simte la palpare un clacment ventricular drept parasternal stâng. S_1 este proeminent și P_2 este accelerat. Există un sunet de deschidere ascuțit care se aude cel mai bine în expirație medial de apexul cardiac și care apare imediat după S_2. În decubit lateral stâng se aude un suflu „huruit" diastolic. Sunt prezente hepatomegalie și edeme gambiere. Pulsul este regulat și tensiunea arterială este 108/60 mmHg. Pentru care dintre următoarele afecțiuni pacienta are risc crescut?

A. Fibrilație atrială.
B. Disfuncție ventriculară stângă.
C. Tahicardie atrială multifocală.
D. Bloc de ramură dreaptă.
E. Tahicardie de tract de ejecție de ventricul drept.

20. Care dintre următoarele afecțiuni nu se asociază cu bradicardia sinusală?

A. Bruceloza.
B. Leptospiroza.

20. *(Continuare)*
C. Hipotiroidia.
D. Boală hepatică gravă.
E. Febra tifoidă.

21. Toate afecțiunile următoare sunt consecințe comune ale bolii cardiace congenitale *cu excepția*:

A. sindromului Eisenmenger;
B. eritrocitozei;
C. endocarditei infecțioase;
D. hipertensiunii pulmonare;
E. accidentului vascular cerebral.

22. Care dintre următoarele modificări electrocardiografice se asociază cu hiperkaliemia acută?

A. Lărgirea complexelor QRS.
B. Segment ST prelungit.
C. Micșorarea intervalului PR.
D. Unde U ample.
E. Aplatizarea undei T.

23. Următoarele constatări clinice sunt în concordanță cu stenoza mitrală severă cu *excepția*:

A. fibrilației atriale;
B. clacmentului de deschidere tardiv după S_2;
C. congestiei pulmonare vasculare;
D. ficatului pulsatil;
E. bombării ventriculului drept.

24. Următorii pacienți trebuie să fie evaluați pentru cauze secundare de hipertensiune arterială *cu excepția*:

A. bărbat în vârstă de 37 de ani cu antecedente heredocolaterale puternice de hipotensiune arterială și insuficiență renală care prezintă în cabinetul dumneavoastră o tensiune arterială de 152/98 mmHg;
B. femeie în vârstă de 26 de ani care prezintă hematurie și antecedente heredocolaterale de insuficiență renală timpurie, a cărei tensiune arterială este de 160/88 mmHg;
C. bărbat în vârstă de 63 de ani, fără antecedente medicale, care prezintă o tensiune arterială de 162/90 mmHg;
D. bărbat în vârstă de 58 de ani cu istoric de hipertensiune arterială de la vârsta de 45 de ani, a cărui tensiune arterială a devenit extrem de greu de controlat cu cele 4 medicamente antihipertensive;
E. femeie în vârstă de 31 de ani care acuză cefalee intensă, cu câștig în greutate și diabet zaharat nou apărut, și care are o tensiune arterială de 142/92 mmHg.

25. La cabinetul dumneavoastră se prezintă o pacientă în vârstă de 71 de ani pe care o aveți în evidență cu sindrom tahicardie-bradicardie. În urmă cu 2 ani i s-a implantat un pacemaker ventricular cu o singură derivație și nu prezintă simptome noi. De asemenea,

25. *(Continuare)*
antecedentele medicale personale includ un accident vascular cerebral vechi, cu o paralizie reziduală ușoară la mâna stângă, și diabet zaharat. Ultima ecocardiogramă transtoracică a relevat fracția de ejecție ventriculară stângă de 35-40%, dar fără anomalii valvulare. Atriul stâng este ușor lărgit. Tratamentul său include aspirină, metformin, metoprolol, lisinopril, lasix și dipiridamol. Ce intervenție, dacă există vreuna, trebuie luată în considerare la această pacientă?

A. Anticoagulare.
B. Cateterizare cardiacă.
C. Oprirea administrării de dipiridamol.
D. Niciuna, deoarece nu are noi simptome.

26. Femeie în vârstă de 64 de ani, cunoscută cu cancer mamar stadiul IV, se prezintă la camera de gardă cu dispnee severă și hipotensiune arterială. Are tensiunea arterială 92/50 mmHg și frecvența cardiacă 112 bătăi/minut. Venele jugulare sunt destinse și nu se modifică în inspirație. Zgomotele cardiace sunt asurzite. În inspirație, presiunea arterială sistolică ajunge la 70. Ecocardiograma arată exsudat pericardic mare cu colaps diastolic ventricular drept în concordanță cu tamponada cardiacă. Care dintre următoarele valori demonstrează corect valorile estimate la cateterizarea cordului drept?

	PRESIUNE ATRIUL DREPT, mmHg	PRESIUNE VENTRICUL DREPT, mmHg	PRESIUNE ARTERA PULMONARĂ, mmHg	PRESIUNE CAPILARĂ PULMONARĂ BLOCATĂ, mmHg
A.	5	20/5	25/10	12
B.	8	20/10	30/12	20
C.	17	40/17	45/17	17
D.	18	40/20	45/25	10

27. De la care dintre următorii pacienți a fost obținută electrocardiograma următoare (**Figura 27**)?

A. Femeie în vârstă de 33 de ani, cu cefalee severă cu debut acut, dezorientare și prezența de sânge intraventricular la CT craniană.
B. Bărbat în vârstă de 42 de ani care prezintă dureri toracice cu debut brusc în timp ce juca tenis.
C. Femeie în vârstă de 54 de ani cu istoric lung de fumătoare și care prezintă de 2 zile dispnee și wheezing.
D. Femeie în vârstă de 64 de ani cu insuficiență renală în stadiu terminal și care nu a făcut dializă de 4 zile.
E. Bărbat în vârstă de 78 de ani care prezintă sincopă, flux ascendent carotidian întârziat și suflu sistolic aspru în spațiul al doilea intercostal drept.

28. La cabinetul dumneavoastră se prezintă un pacient nou care are o electrocardiogramă efectuată în urmă cu 2 săptămâni (**Figura 28**). Ce simptom vă așteptați să prezinte acest pacient?

A. Durere anginoasă.
B. Hemoptizie.
C. Dispnee paroxistică nocturnă.
D. Tahipalpitații.

29. La examenul fizic al unui pacient descoperiți un suflu holosistolic. La inspirație profundă, intensitatea murmurului crește. La ce diagnostic vă gândiți?

A. Defect de sept atrial.
B. Suflu Austin Flint.
C. Semnul Carvallo.
D. Insuficiență mitrală cronică.
E. Efect Gallavardin.

30. Pacient în vârstă de 37 de ani cu sindrom Wolff-Parkinson-White prezintă o tahicardie neregulată cu complexe largi, cu o frecvență de 200 bătăi pe minut.

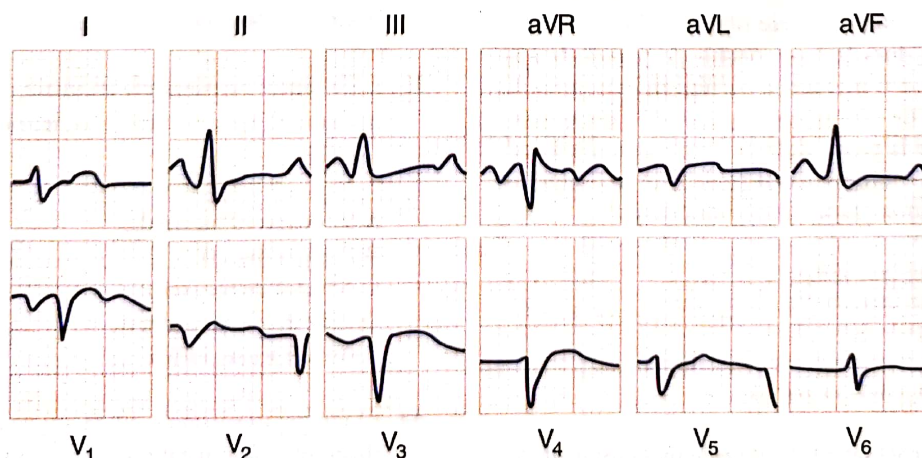


FIGURA 27

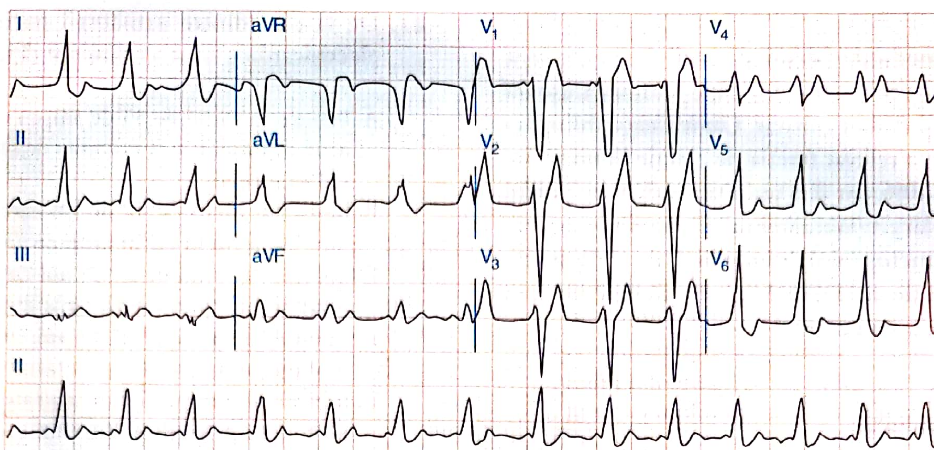


FIGURA 28

30. *(Continuare)*
Pacientul se simte bine, având doar o ușoară afectare hemodinamică. În acest moment, tratamentul ar trebui să includă:

A. Digoxin.
B. Amiodaronă.
C. Propranolol.
D. Verapamil.
E. Cardioversie cu curent direct.

31. Un bărbat în vârstă de 72 de ani se prezintă la cabinetul medical pentru dureri apărute în timpul mersului sub formă de crampe în mușchii coapsei, care dispar după câteva minute de repaus. Rareori, a observat amorțeli ale piciorului drept în timpul repausului și dureri la nivelul membrului inferior drept care îl trezesc din somn. Antecedentele medicale personale includ hipertensiunea arterială și boala cerebrovasculară. A avut anterior un accident vascular ischemic tranzitor și a suferit o endoarterectomie carotidiană dreaptă în urmă cu 4 ani. În momentul de față urmează tratament zilnic cu aspirină, irbesartan, hidroclorotiazidă și atenolol. La examinarea fizică se constată diminuarea bilaterală a pulsului la arterele tibială și dorsalis pedis. Pulsul la artera dorsală a piciorului pe partea dreaptă este slab. Există o pierdere a părului în extremitățile distale. Timpul de reumplere capilară este de aproximativ 5 secunde la piciorul drept și de 3 secunde la piciorul stâng. Care dintre următoarele date ar fi sugestive pentru ischemia gravă a piciorului drept?

A. Indicele gleznă-braț < 0,3.
B. Indicele gleznă-braț < 0,9.
C. Indicele gleznă-braț > 1,2.
D. Lipsa pulsului la artera dorsală a piciorului.
E. Prezența edemului la extremități.

32. Un bărbat în vârstă de 24 de ani solicită consult medical pentru cefalee cu debut recent. El descrie cefaleea

32. *(Continuare)*
ca fiind „pulsatilă" și apare atât ziua, cât și noaptea. Examinarea fizică relevă o tensiune arterială la brațul drept de 185/115 mmHg, frecvența cardiacă de 70 bătăi/minut, modificări ale încrucișării arteriovenoase la examenul de ochi, artere carotide și vene jugulare normale, fără zgomote abdominale și reducerea pulsurilor la ambele membre inferioare. Revizuirea simptomelor este pozitivă doar pentru starea de oboseală la efort a membrelor inferioare. Evaluarea suplimentară a presiunii sangvine arată următoarele valori:
– brațul drept: 185/115 mmHg;
– brațul stâng: 188/113 mmHg;
– coapsa dreaptă: 100/60 mmHg;
– coapsa stângă: 102/58 mmHg.
Care dintre următoarele examene este cel mai adecvat pentru a demonstra cauza cefaleei?

A. RMN craniană.
B. RMN renală.
C. RMN toracică.
D. 5-HIAA în urina pe 24 de ore.
E. Cortizol liber pe 24 de ore.

33. Care dintre următoarele anomalii cardiace este cel mai probabil să fie prezentă la pacientul descris la întrebarea 32?

A. Valvă aortică bicuspidă.
B. Stenoză mitrală.
C. Stenoză de preexcitație.
D. Bloc de ramură dreaptă.
E. Atrezie tricuspidiană.

34. O femeie în vârstă de 30 de ani cu antecedente de sindrom de colon iritabil se prezintă la cabinetul medical acuzând palpitații. Anamneza arată că acestea apar la

34. *(Continuare)*
întâmplare pe parcursul zilei, poate mai frecvent după ingestia de cofeină. Prima senzație este că inima îi „fâlfâie" în piept. Pacienta nu a prezentat niciodată o sincopă. Electrocardiograma arată un ritm sinusal normal, fără alte modificări. Monitorizarea Holter relevă extrasistole ventriculare, aproximativ 6 pe minut. Care este pasul următor cel mai adecvat în tratamentul pacientei?

A. Consultul unui medic cardiolog pentru studii de electrofiziologie.
B. Administrarea de beta-blocante.
C. Administrarea de amiodaronă.
D. Încurajare că nu este nimic patologic.
E. Administrarea de verapamil.

35. Următoarele caracteristici ale electrocardiogramei sunt sugestive pentru hipertrofia ventriculară stângă cu excepția:
A. (S în V_1 + R în V_5 sau V_6) > 35 mm.
B. R în aVL > 11 mm.
C. R în aVF > 20 mm.
D. (R în DI + S în D III) > 25 mm.
E. R în aVR > 8 mm.

36. O femeie în vârstă de 27 de ani este internată în secția de terapie intensivă cu diagnosticul de boală Lyme. Se decelează un bloc cardiac complet și i se implantează un pacemaker cu o singură derivație. Este externată cu recomandare de tratament antibiotic pe termen lung, cu pacemaker permanent. Se întoarce în clinică acuzând incapacitate de concentrare, stare de oboseală, palpitații și tuse. La examinare, tensiunea arterială este 121/72 mmHg, frecvența cardiacă este 60 bătăi/minut, iar frecvența respiratorie este 18 respirații/minut. De asemenea, prezintă presiune jugulară crescută, cu unde *a* ample. La auscultația plămânilor se decelează raluri,

36. *(Continuare)*
și un S_3 la auscultația cordului, dar nu prezintă edeme periferice. Electrocardiograma arată o frecvență ventriculară de 60/minut cu anomalii de repolarizare. Aceste rezultate sunt în concordanță cu:

A. infarct miocardic acut;
B. sindromul de terapie intensivă;
C. sindromul Kearne-Sayer;
D. sindromul de pacemaker;
E. sindromul twiddler de pacemaker.

37. Un bărbat în vârstă de 72 de ani, care în urmă cu 3 ani a suferit un infarct miocardic și un accident vascular cerebral, se prezintă la cabinetul dumneavoastră, deoarece vrea să-i deveniți medic de familie; a renunțat la medicamente (metoprolol, aspirină, lovastatin, lisinopril) în urmă cu o săptămână. A adus și o electrocardiogramă efectuată în urmă cu un an (**Figura 37**). La noua electrocardiogramă efectuată de dumneavoastră nu apar modificări semnificative. În afară de o slăbiciune în membrul superior drept nu prezintă alte acuze. Care este pasul următor cel mai adecvat?

A. Efectuarea unei radiografii toracice imediat.
B. Efectuarea unei ecocardiograme transtoracice.
C. Reluarea medicației și control peste 6 luni.
D. Transferarea pacientului la spital pentru terapie trombolitică.
E. Transferarea pacientului la spital pentru cateterizare cardiacă.

38. Următoarele afecțiuni pot fi asociate cu anevrismul de aortă toracică *cu excepția*:

A. osteogenesis imperfecta;
B. arteritei Takayashu;
C. sindromului Ehlers-Danlos;

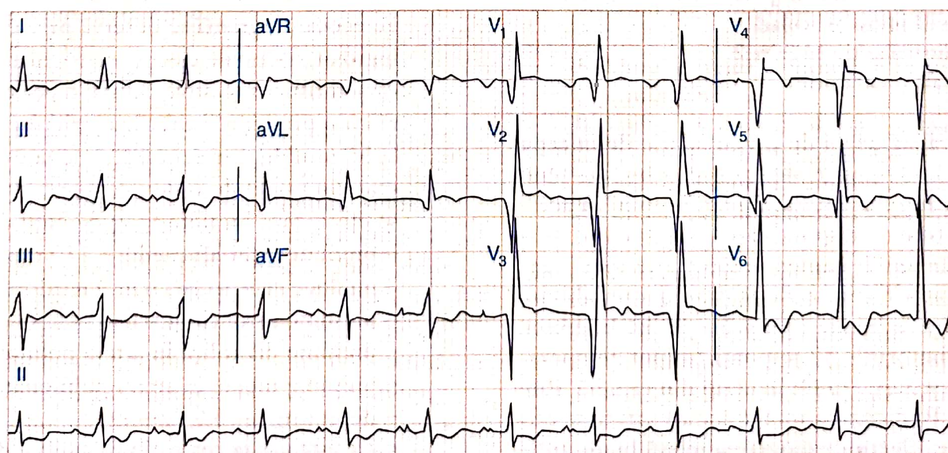


FIGURA 37

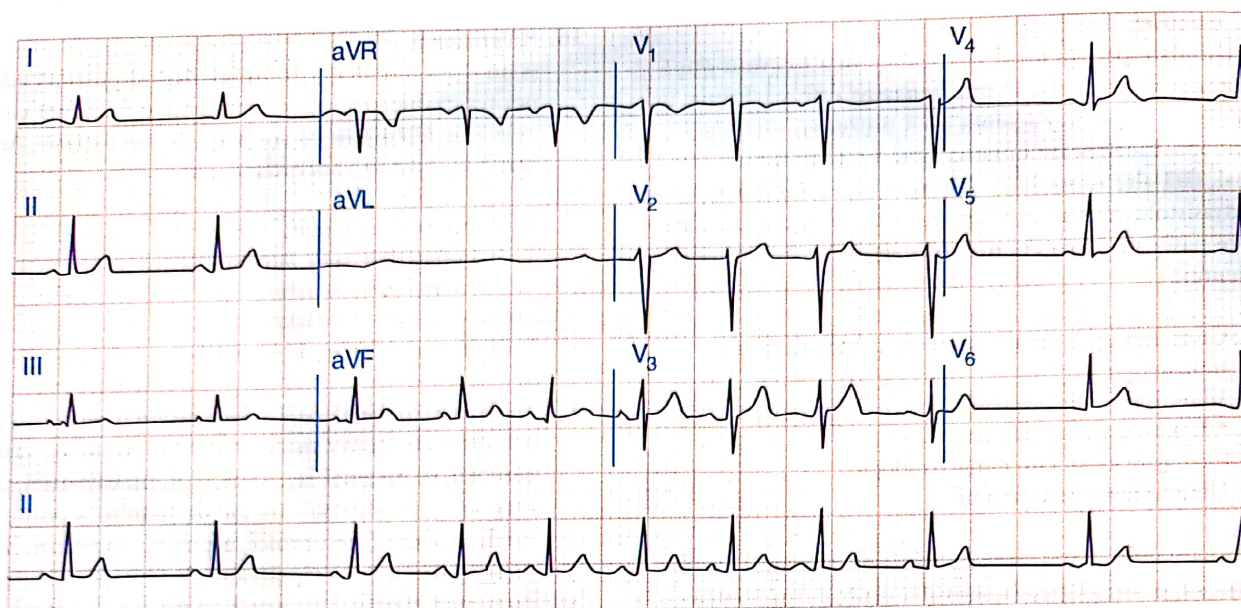


FIGURA 40

38. *(Continuare)*

D. spondilitei anchilozante;
E. sindromului Klinefelter.

39. Următoarele afecțiuni pot determina creșterea nivelului troponinei *cu excepția*:

A. insuficienței cardiace congestive;
B. miocarditei;
C. infarctului miocardic;
D. pneumoniei;
E. emboliei pulmonare.

40. Care este interpretarea corectă a traseului electrocardiografiei din **Figura 40**?

A. Fibrilație atrială.
B. Bloc cardiac complet cu ritm joncțional de scăpare.
C. Aritmie sinusală idioventriculară.
D. Bloc atrioventricular tip Möbitz 2.
E. Aritmie sinusală respiratorie.

41. Un bărbat în vârstă de 44 de ani cu istoric de infecție cu HIV este adus la camera de gardă de către prietenii săi din cauza statusului mintal alterat. Ei spun că aceasta a prezentat tuse cu dispnee care s-a agravat în ultimele 2-3 săptămâni. Tratamentul său antiretroviral include un inhibitor de protează. Tensiunea arterială este 117/74 mmHg, frecvența cardiacă – 31 bătăi/minut, frecvența respiratorie – 32 respirații/minut, temperatura – 38,7°C și Sa_{O_2} – 74% în aerul din cameră. Pare bine perfuzat. Radiografia toracică arată infiltrate pufoase bilaterale. Electrocardiograma relevă bradicardie sinusală fără modificări de ST. CT pulmonară nu arată

41. *(Continuare)*

nicio embolie pulmonară. După inițierea oxigenoterapiei, vă îndreptați atenția spre bradicardie. Care este cel mai adecvat pas în acest moment?

A. Corectarea deficitului de oxigen, verificarea gazelor sangvine arteriale și monitorizarea atentă.
B. Glucagon pentru a inversa efectele inhibitorilor de protează.
C. Pacemaker transvenos temporar.
D. Cateterizarea cardiacă urgentă pentru intervenție coronariană percutantă.

42. O femeie în vârstă de 55 de ani este evaluată pentru dispnee la efort. Are istoric de hipertensiune arterială de la vârsta de 32 de ani și este obeză, având un indice de masă corporală de 44 kg/m². Testele funcționale pulmonare arată o boală pulmonară restrictivă ușoară. Pe ecocardiogramă se observă perete ventricular stâng îngroșat, fracție de ejecție ventriculară stângă de 70% și caracteristici sugestive pentru hipertensiune pulmonară cu o presiune sistolică ventriculară dreaptă estimată la 55 mmHg, dar ecocardiograma este dificil de efectuat din punct de vedere tehnic și de proastă calitate. I se efectuează o cateterizare de cord drept care arată:

– presiune arterială medie – 110 mmHg;
– presiune ventriculară stângă telediastolică – 25 mmHg;
– presiune sistolică în artera pulmonară: 48 mmHg;
– presiune diastolică în artera pulmonară: 20 mmHg;
– presiune medie în artera pulmonară: 34 mmHg;
– debit cardiac: 5,9 L/minut.

Care este cauza cea mai probabilă a dispneei la această pacientă?

42. (*Continuare*)

A. Boala tromboembolică cronică.
B. Insuficiență cardiacă diastolică.
C. Apnee obstructivă de somn.
D. Hipertensiune arterială pulmonară.
E. Insuficiență cardiacă sistolică.

43. Care dintre următoarele boli cardiace congenitale se poate asocia cu șunt stânga-dreapta, în general cu cianoză?

A. Anomalie de origine a arterei coronare stângi din trunchiul pulmonar.
B. Canal arterial deschis fără hipertensiune pulmonară.
C. Anomalii de conexiune venoasă pulmonară totală.
D. Defect septal ventricular.
E. Defect septal atrial – sinus venos.

44. La cabinetul dumneavoastră se prezintă un pacient nou, la care, la auscultația cordului, descoperiți un suflu diastolic descrescendo, aspirativ, de tonalitate înaltă, care se aude cel mai bine în spațiul al treilea intercostal, parasternal stâng. La apex se aude un al doilea suflu, o uruitură mezodiastolică. Ridicarea în poziție șezândă sau în ortostatism, cu trunchiul aplecat înainte, crește intensitatea acestor sufluri.
Suflurile se aud cel mai bine la sfârșitul expirației. De asemenea, apar S_3 și un suflu sistolic de ejecție. Impulsul ventricular stâng este deplasat la stânga și inferior. Pulsul radial este puternic, cu o componentă sistolică proeminentă. Tensiunea arterială este 170/70 mmHg, frecvența cardiacă este 98 bătăi/minut, iar frecvența respiratorie – 18 respirații pe minut. I se efectuează o electrocardiogramă. Care dintre următoarele caracteristici vă așteptați să apară pe traseul ECG la acest pacient?

A. Supradenivelare difuză a segmentului ST și subdenivelare a segmentului PR.
B. Unde Q inferioare.
C. Hipertrofie ventriculară stângă.
D. Voltaj scăzut.
E. Hipertrofie atrială dreaptă.

45. Un bărbat în vârstă de 66 de ani se prezintă la camera de gardă pentru palpitații, care au apărut în urmă cu 30 de minute. Nu a prezentat amețeli, tulburări ale stării de conștiență sau dureri toracice. În urmă cu doi ani a suferit un infarct miocardic. De asemenea, antecedentele personale patologice includ fibrilație atrială și o intervenție chirurgicală de bypass pe trei artere coronare (în urmă cu un an). Urmează tratament cu aspirină, metoprolol, warfarină și lisinopril. Pe electrocardiogramă apare tahicardie cu complexe largi, cu o frecvență de 170. Care dintre următoarele manifestări dovedesc definitiv că este vorba de o tahicardie ventriculară?

45. (*Continuare*)

A. Hipotensiune arterială.
B. Unda *a* amplă.
C. O electrocardiogramă ciudată cu morfologie QRS asemănătoare.
D. Ritm neregulat.
E. Sincopă.

46. Ați recomandat unui pacient efectuarea unui test ECG de efort, care a arătat că a mers 7 minute după protocolul Bruce și nu a prezentat dureri toracice în timpul testului sau după efectuarea acestuia. În timpul efortului, a prezentat complexe ventriculare premature multiple și a avut 90% din frecvența cardiacă țintă. De asemenea, a apărut o supradenivelare de 2 mm a segmentului ST în timpul efortului. La sfârșitul protocolului și în perioada de recuperare, a prezentat o subdenivelare de ST de 1 mm, care s-a menținut 6 minute. Tensiunea arterială i-a crescut de la 127/78 la 167/102 mmHg la efort maxim. Ce caracteristică este cea mai sugestivă pentru boala cardiacă ischemică gravă și cu risc crescut pentru complicațiile viitoare?

A. Tensiunea diastolică > 100 mmHg.
B. Nu a ajuns la 95% din frecvența cardiacă țintă.
C. Subdenivelări persistente ale segmentului ST în perioada de recuperare.
D. Supradenivelare de segment ST în timpul efortului.
E. Extrasistole ventriculare în timpul efortului.

47. O femeie în vârstă de 45 de ani, care a emigrat din Peru în Statele Unite în urmă cu 10 ani, acuză o dispnee la efort, apărută în ultimele 4 luni. Nu s-a plâns de dureri toracice, dar prezintă acumulare de lichid în abdomen și edeme periferice. Antecedentele ei patologice includ tuberculoză în copilărie, tratată conform schemei, cu patru medicamente. Electrocardiograma este normală. Se efectuează CT toracică, la care apar calcificări pericardice. În plus față de o presiune venoasă jugulară crescută și un zgomot trei cardiac, ce altă modificare este probabil să fie decelată la examenul fizic?

A. Unda *y* rapidă și adâncă la măsurarea pulsului venos jugular.
B. Impuls apical sistolic dublu la palpare.
C. P_2 tare, dedublat, la auscultație.
D. Unda *a* „gigantică" la măsurarea pulsului venos jugular.
E. Clacment de deschidere la auscultație.

48. La examenul fizic anual, descoperiți un suflu sistolic la un pacient în vârstă de 55 de ani. Acest suflu este mezosistolic și apare imediat după S_1, atingând punctul maxim în mezosistolă; este un suflu aspru, grav, care se auscultă cel mai bine la baza cordului, în spațiul 2 intercostal drept, și iradiază bilateral în carotide. În rest, examenul fizic este normal. Îi puneți diagnosticul de stenoză aortică. Rezultatele examenelor de laborator

48. *(Continuare)*
sunt: hemoglobina A1C-7,2%, HDL-colesterolul – 45 mg/dL, LDL-colesterolul – 144 mg/dL și creatinina – 1,2 mg/dL. Tensiunea arterială este 159/85 mmHg, iar frecvența cardiacă este 75 bătăi/minut; indicele de masă corporală este 33 kg/m^2. Care este cea mai probabilă etiologie a stenozei aortice la acest pacient?

A. Degenerarea legată de vârstă.
B. Dislipidemia.
C. Intoleranța la glucoză.
D. Hipertensiunea arterială.
E. Obezitatea.

49. Următoarele afecțiuni sunt asociate cu risc crescut de accident vascular cerebral la pacienții cu fibrilație atrială, *cu excepția*:

A. diabetului zaharat;
B. hipercolesterolemiei;
C. insuficienței cardiace congestive;
D. hipertensiunii arteriale;
E. vârstei > 65 de ani.

50. Un pacient în vârstă de 54 de ani, suferind de hipercolesterolemie și hipertensiune arterială prost controlată, este internat în secția de terapie intensivă după ce s-a prezentat la camera de gardă pentru durere toracică brusc instalată. Se efectuează cateterizare cardiacă, descoperindu-se ocluzia completă a arterei coronare descendente posterioare. Intervenția percutanată nu reușește, pacientul fiind tratat medicamentos. După două zile, starea lui generală se înrăutățește. Examenul fizic evidențiază apariția unui suflu cardiac nou. Care dintre următoarele afecțiuni ar explica un suflu sistolic descrescendo prematur?

A. Insuficiență mitrală acută.
B. Cardiomiopatie hipertrofică.
C. Insuficiență mitrală cronică.
D. Stenoză aortică gravă.
E. Ruperea septului ventricular.

51. O pacientă în vârstă de 73 de ani prezintă durere toracică substernală, greață și vărsături în timp ce se plimbă pe un teren plat. În camera de gardă prezintă extremități reci, tensiunea arterială la brațul drept și la brațul stâng – 85/70 mmHg, frecvența cardiacă – 65 bătăi/minut, plămâni curați, fără sufluri cardiace. Nu elimină urină. Se plasează o sondă Swan-Ganz, indicele cardiac fiind de 1,1 mL/min/mm^2, presiunea arterială pulmonară – 20/14 mmHg, presiunea capilară blocată – 6 mmHg și presiunea în atriul drept – 24 mmHg. Diagnosticul cel mai probabil pentru această pacientă este:

51. *(Continuare)*
A. septicemie cu germeni Gram-negativi;
B. ocluzia arterei coronare stângi;
C. ocluzia arterei coronare drepte;
D. ulcer duodenal perforat.
E. anevrism aortic rupt.

52. Care dintre următorii pacienți cu semne ecocardiografice de insuficiență mitrală semnificativă are indicație de intervenție chirurgicală cu probabilitatea cea mai favorabilă a unui rezultat pozitiv?

A. Pacient în vârstă de 52 de ani care are fracția de ejecție 25%, simptome de insuficiență cardiacă clasa III New York Heart Association, dimensiunea telesistolică a ventriculului stâng – 60 mm.
B. Pacient în vârstă de 54 de ani, având fracția de ejecție 30%, simptome de insuficiență cardiacă clasa II New York Heart Association și hipertensiune pulmonară.
C. Pacient în vârstă de 63 de ani, în ritm sinusal, fără simptome, cu o fracție de ejecție de 65% și cateterizare cardiacă dreaptă normală.
D. Pacient în vârstă de 66 de ani, fără simptome, cu o fracție de ejecție de 50% și dimensiunea ventriculului stâng la sfârșitul diastolei – 35 mm.
E. Pacientă în vârstă de 72 de ani cu o fibrilație atrială nou descoperită, fracție de ejecție de 60% și dimensiunea ventriculului stâng la sfârșitul diastolei – 35 mm.

53. Care dintre următorii pacienți îndeplinește criteriile pentru diagnosticul de sindrom metabolic?

A. Bărbat care are circumferința taliei 110 cm, diabet zaharat bine controlat cu glicemia à jeun 98 mg/dl și tensiunea arterială 140/75 mmHg.
B. Femeie cu nivelul trigliceridelor în sânge 180 mg/dL, circumferința taliei 75 cm și care suferă de sindromul ovarelor polichistice.
C. Bărbat cu boală hepatică nonalcoolică, apnee obstructivă de somn și tensiune arterială 135/90 mmHg.
D. Femeie cu HDL-colesterol 54 mg/dL, tensiunea arterială 125/80 mmHg și glicemia à jeun 85 mg/dL.

54. În maternitate, la două zile după ce a născut un băiat sănătos, o pacientă afro-americană în vârstă de 31 de ani prezintă dispnee și wheezing. La consult prezintă tensiune arterială 113/78 mmHg, frecvența cardiacă 102 bătăi/minut, iar presiunea venoasă jugulară este crescută. La auscultația plămânilor se descoperă raluri 2/3 bilaterale fără semne de condensare. Examenul cordului arată un S_3. La ecocardiogramă se evidențiază ventriculul stâng dilatat cu fracția de ejecție 30%. Se pune diagnosticul de cardiomiopatie peripartum, care se ameliorează sub tratament. Care dintre următorii factori este predictiv pentru riscul de a dezvolta o cardiomiopatie peripartum sau deces la o sarcină viitoare?

54. *(Continuare)*
A. Vârsta > 30 de ani.
B. Origine africană.
C. Funcția ventriculară stângă interpartum.
D. Copil de sex masculin.
E. Fracție de ejecție la nivel minim.

55. Un bărbat în vârstă de 55 de ani acuză dispnee instalată în urmă cu 6 luni. În momentul prezentării la medic se plânge de dispnee la efort și ortopnee (folosește trei perne pentru a se odihni), nou instalate. La auscultația plămânilor se aud raluri bilaterale 2/3. Prezintă edeme la membrele inferioare. Presiunea venoasă jugulară este 14 cm H_2O, măsurată la un unghi de 45°. Radiografia pulmonară evidențiază infiltrate pulmonare și hipertrofie cardiacă. Pe electrocardiogramă se vede subvoltaj în derivațiile precordiale și în cele ale membrelor. Ecocardiograma evidențiază ventriculul stâng dilatat, fracție de ejecție 20%, insuficiență mitrală ușoară și lichid pericardic în cantitate mică. Care dintre următoarele caracteristici este în concordanță cu diagnosticul acestui pacient?

A. S_2 absent.
B. Presiunea pulsului redusă.
C. Dedublare paradoxală a S_2 în inspirație.
D. Puls bisferiens.

56. Un pacient în vârstă de 49 de ani prezintă niveluri serice crescute și persistente ale colesterolului total și ale LDL-colesterolului, în pofida modificării stilului de viață. Îi recomandați un inhibitor al HMG-CoA reductazei pentru a reduce riscul de tulburări coronariene. Acest medicament va avea următoarele efecte benefice, *cu excepția*:

A. acțiunii directe asupra progresiei ateromului;
B. îmbunătățirii vasomotricității endotelial-dependente;
C. reducerii pe termen lung a nivelului seric al LDL-colesterolului;
D. regresiei stenozei coronariene deja existente;
E. stabilizării leziunilor aterosclerotice deja existente.

57. Dipiridamolul este un medicament utilizat frecvent în timpul testelor de stres cardiac nuclear. Având în vedere fiziopatologia ischemiei miocardice și mecanismele de acțiune ale dipiridamolului, în ce circumstanțe poate testul de stres subestima gradul țesutului ischemic?

A. Stenoză severă a trei vase coronariene.
B. Bradicardie.
C. Bloc de ramură stângă.
D. Osteoartrită.
E. Stenoză de 99% a arterei coronare drepte.

58. Pacientă în vârstă de 62 de ani, cu antecedente personale patologice de bloc de ramură stângă cronic, este internată în secția de terapie intensivă coronariană pentru durere substernală și dispnee, instalate în urmă cu 4 ore. Nivelul seric al troponinei-T este crescut. I se efectuează cateterizare de urgență cu angioplastie și plasare de stent în artera coronară anterioară descendentă stângă. La trei zile după internare durerea toracică reapare. Care dintre următoarele examene este cel mai util pentru detectarea noii leziuni cardiace după infarctul inițial?

A. Ecocardiograma.
B. Electrocardiograma.
C. Mioglobina serică.
D. Troponina-I serică.
E. Troponina-T serică.

59. O femeie în vârstă de 38 de ani se prezintă la cabinetul dumneavoastră pentru febră și durere toracică. La examenul radiografic toracic se observă un mediastin lărgit, iar la auscultația cordului se decelează un suflu sistolic parasternal inferior stâng. Suferă de hipertensiune arterială, valorile fiind de 180/72 mmHg. Cele trei hemoculturi efectuate la 6 ore distanță, din zone anatomice diferite, sunt negative. Evaluarea ulterioară a suflului cardiac a demonstrat dilatarea rădăcinii aortei cu 4 cm, cu insuficiență aortică subiacentă. Îi stabiliți diagnosticul de aortită. Care dintre următoarele afecțiuni este *cea mai puțin* probabilă cauză de aortită la această pacientă?

A. Spondilita anchilozantă.
B. Arterita cu celule gigantice.
C. Poliartrita reumatoidă.
D. Sifilisul.
E. Arterita Takayashu.

60. Care dintre următoarele caracteristici ecocardiografice este cel mai probabil să apară la un pacient care are traseul electrocardiografic din **Figura 60**?

A. Cateter în ventriculul drept.
B. Hipokinezie focală.
C. Hipokinezie globală.
D. Exsudat pericardic redus.
E. Îngroșarea peretelui ventriculului stâng.

61. La camera de gardă este adus un bărbat în vârstă de 54 de ani care acuză durere substernală cu caracter lancinant, greață și vărsături, instalate în urmă cu o oră. Durerea a apărut în timp ce juca squash și s-a ameliorat la administrarea sublinguală de nitroglicerină. I s-a efectuat o electrocardiogramă - vezi **Figura 61**. În care dintre următoarele artere este cel mai probabil să apară evident un trombus acut la cateterizarea cardiacă efectuată în urgență?

A. Artera coronară anterioară descendentă stângă.
B. Artera coronară circumflexă stângă.

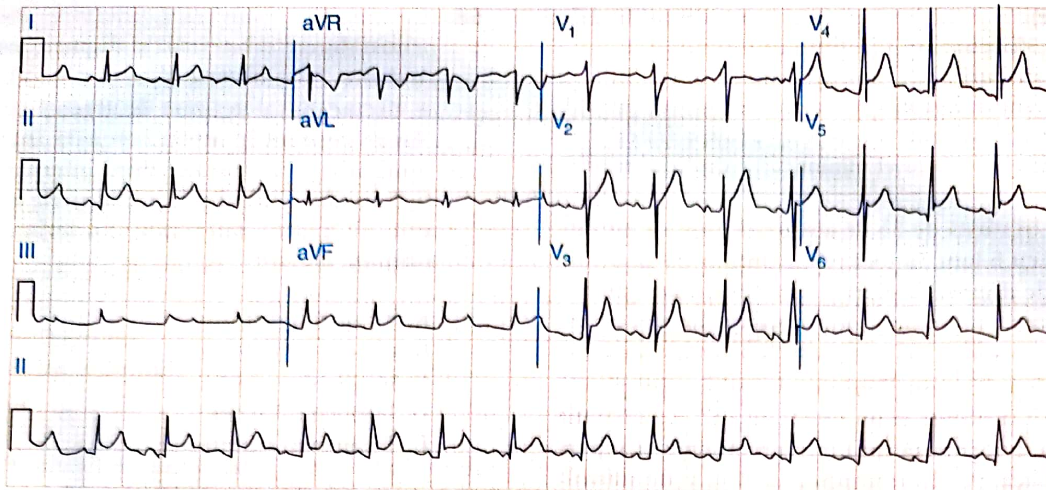


FIGURA 60

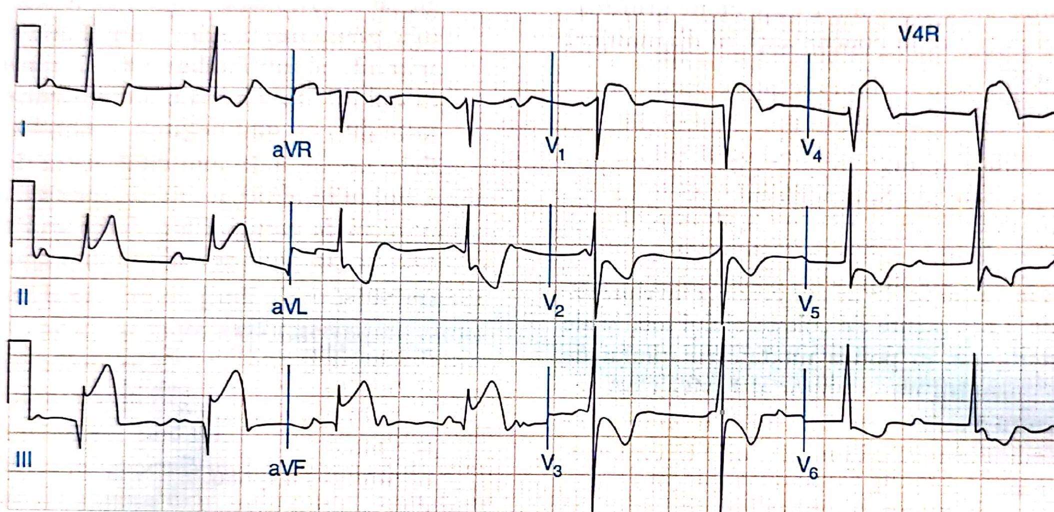


FIGURA 61

61. *(Continuare)*
C. Artera coronară principală stângă.
D. Artera coronară marginală obtuză.
E. Artera coronară principală dreaptă.

62. Un bărbat în vârstă de 54 de ani se prezintă la camera de gardă acuzând dureri toracice. În ultimele 24 de ore a prezentat trei episoade de durere toracică la efort, fiecare episod având o durată de 20-30 de minute și cedând la repaus. Antecedentele sale patologice includ: hipertensiune arterială, hiperlipidemie, astm bronșic și boală pulmonară obstructivă cronică. Fumează un pachet de țigarete pe zi. Antecedentele patologice heredo-colaterale includ boala arterială coronariană timpurie la un frate. Urmează tratament cu: clortalidon, simvastatin, aspirină, albuterol și oxigen. În camera de gardă durerea toracică a cedat la administrarea sublinguală a trei tablete de nitroglicerină și intravenoasă de heparină. Electrocardiograma arată subdenivelare de 0,8 mm a segmentului ST în V_5, V_6, DI și aVL. Biomarkerii cardiaci sunt negativi. Testul cardiac de efort arată ischemie indusă. Care aspecte din istoricul acestui pacient contribuie la probabilitatea ca el să decedeze, să facă infarct miocardic sau să necesite revascularizare de urgență în următoarele 14 zile?

A. Vârsta.
B. Utilizarea de aspirină.
C. Utilizarea de beta-agonist.
D. Utilizarea de diuretic.

63. O femeie în vârstă de 64 de ani se prezintă la cabinetul dumneavoastră pentru dispnee, care a apărut în urmă cu 4 luni. Are istoric de gamopatie monoclonală

63. (*Continuare*)
de origine necunoscută (MGUS) și nu a fost la medic de 5 ani. Nu poate să facă decât un efort minim, dar în repaus nu prezintă simptome. Prezintă și ortopnee, dar neagă prezența dispneei paroxistice nocturne. Acuză oboseală, ușoară stare de confuzie și edeme ale membrelor inferioare. La examenul fizic, tensiunea arterială este 110/90 mmHg și frecvența cardiacă este 94 de bătăi pe minut. Presiunea venoasă jugulară este crescută, iar amplitudinea undei venoase nu scade în inspirație. Sunt prezente S_3 și S_4, precum și un suflu de insuficiență mitrală. Șocul apexian nu este deplasat. La examenul abdomenului se evidențiază ascita și un ficat mare, sensibil și pulsatil. Radiografia toracică arată edem pulmonar bilateral. Traseul electrocardiografic evidențiază un bloc vechi de ramură stângă. Ce trăsături clinice diferențiază pericardita constrictivă de cardiomiopatia restrictivă?

A. Presiune venoasă jugulară crescută.
B. Semnul Kussmaul.
C. Diminuarea presiunii pulsului.
D. Ficat pulsatil.
E. Niciuna dintre cele de mai sus.

64. Electrocardiograma din **Figura 64** aparține unui bărbat în vârstă de 47 de ani, fiind efectuată după un test de efort. Care dintre următoarele teste trebuie efectuat în acest moment?

A. O electrocardiogramă cu 18 derivații.
B. CT toracică, cu substanță de contrast i.v.
C. Radiografie toracică.
D. Viteza de sedimentare a hematiilor.
E. Analiza ritmului cardiac.

65. Pacient în vârstă de 45 de ani este evaluat după un episod de sincopă. El a prezentat ocazional dureri toracice la efort. Astăzi, în timp ce urca scara din casă, și-a pierdut brusc starea de conștiență și a căzut două trepte. Soția lui era acasă și a auzit când a căzut. Pacientul și-a recăpătat conștiența până la venirea echipajului de urgență, dar nu-și amintește episodul de cădere. Este tratat pentru fractura de radius rezultată din căzătură. Nu are antecedente patologice de boli ale copilăriei și nici de sufluri cardiace. Nu și-a limitat activitatea fizică decât recent, din cauza unor simptome anginoase, dar nu a fost consultat de un medic. Nu fumează și nu are istoric de hipertensiune arterială sau hipercolesterolemie. Ultima oară a fost la medic în urmă cu aproximativ 8 ani pentru un examen medical legat de locul de muncă, spunându-i-se că este sănătos. Vi se cere să evaluați o posibilă cauză cardiacă a sincopei. La examenul fizic, tensiunea arterială este 160/90 mmHg și frecvența cardiacă este 88 de bătăi pe minut. Prezintă un murmur mezosistolic aspru crescendo-descrescendo; panta ascendentă a pulsului carotidian este întârziată. Electrocardiograma arată hipertrofie ventriculară stângă. Suspicionați o stenoză aortică. Care este cauza cea mai probabilă a stenozei aortice la acest pacient?

A. Valvă aortică bicuspidă.
B. Calcificarea valvei aortice.
C. Stenoză aortică congenitală.
D. Scarlatină.

66. Aveți o pacientă care prezintă sindrom metabolic. Este obeză și suferă de diabet zaharat prost controlat și dislipidemie. Examenele de laborator arată: HbA_{1C} 8,8%, glicemia à jeun 195 mg/dL, LDL-colesterolul 98 mg/dL și

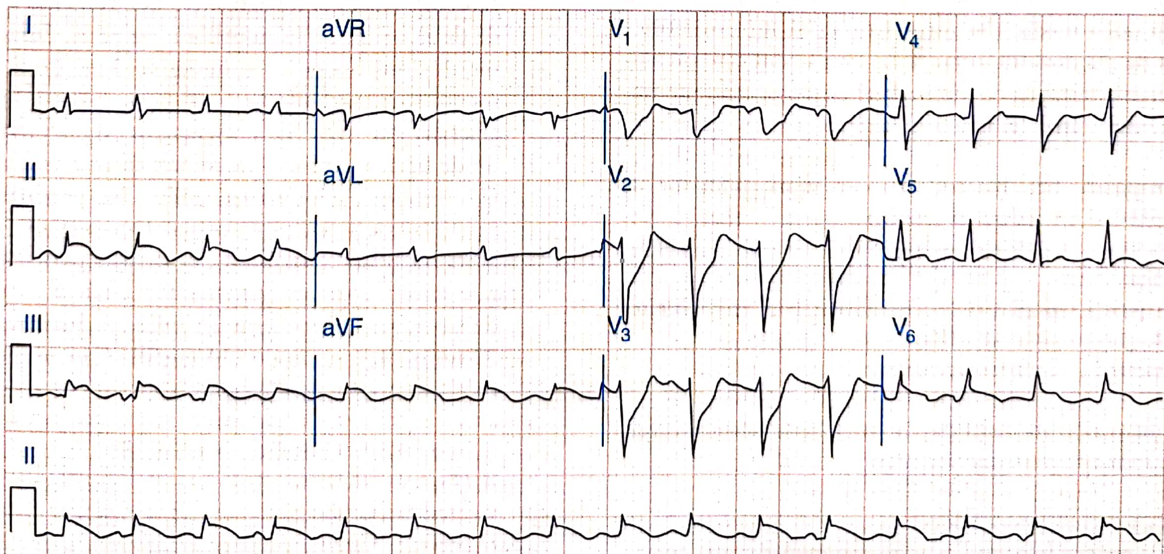


FIGURA 64

66. *(Continuare)*
trigliceridele 276 mg/dL. Tratamentul său include insulină, atorvastatin, hidroclorotiazidă și aspirină. Care este medicamentul cel mai bun pentru tratamentul hipertrigliceridemiei la această pacientă?

A. Colestiramina.
B. Colestipol.
C. Ezetimib.
D. Fenofibrat.
E. Acid nicotinic.

67. Următoarele afirmații despre intervenția coronariană percutanată însoțită de plasarea unui stent în tratamentul bolii cardiace ischemice sunt adevărate *cu excepția*:

A. operația de bypass coronarian prin interpunerea unei grefe vasculare (CABG) este de preferat în locul intervenției coronariene percutanate la pacienții cu boală coronariană localizată la artera coronară stângă principală;
B. în comparație cu angioplastia cu balon, în intervenția coronariană percutanată cu montare de stent, rata de stenoză recurentă a vaselor dilatate în următoarele 6 luni este mai mică;
C. stenturile farmacologic active întârzie vindecarea endoteliului și expun pacientul la un risc crescut de tromboză subacută de stent în comparație cu stenturile metalice simple;
D. intervenția coronariană percutanată cu montare de stent reduce posibilitatea apariției necrozei coronariene și a infarctului de miocard la pacienții cu boală cardiacă ischemică simptomatică.

68. Atunci când tratați un pacient care a suferit un infarct miocardic fără supradenivelarea segmentului ST (NSTEMI), cuantificarea riscului și administrarea în timp util a medicației antiischemice și antitrombotice sunt de maximă importanță. La un pacient care prezintă angină instabilă cu biomarkeri negativi, care este tratamentul inițial cel mai potrivit?

A. Aspirină, beta-blocant, spironolactonă, inhibitor de HMG-CoA reductază (statină).
B. Aspirină, clopidogrel, nitroglicerină, beta-blocant, heparină.
C. Aspirină, nitroglicerină, beta-blocant, heparină, inhibitor de glicoproteină IIB/IIIa.
D. Aspirină, morfină, oxigen, nitrați.

69. Următoarele afirmații despre înlocuirea valvelor cardiace sunt adevărate, *cu excepția*:

A. la pacienții tineri, înlocuirea cu valvă bioprotetică este de preferat înlocuirii cu valvă mecanică, datorită durabilității mai mari;

69. *(Continuare)*
B. complicațiile tromboembolice au o incidență mai scăzută în cazul valvelor bioprotetice;
C. riscul de tromboză în cazul valvelor mecanice este mai crescut în cazul poziției mitrale decât în cazul poziției aortice;
D. valvele mecanice au contraindicație relativă la pacientele care doresc să devină gravide;
E. valvele protetice mecanice cu dublu disc basculant oferă caracteristici hemodinamice superioare celor ale valvelor cu un singur disc basculant.

70. Femeie în vârstă de 35 de ani se prezintă la consult în vederea obținerii unei noi asigurări medicale. Din anamneză rezultă că de aproximativ un an prezintă dispnee lent progresivă la efort și modificarea culorii tegumentelor. La examenul fizic se remarcă prezența cianozei, un puls venos jugular crescut, dedublarea zgomotului doi cardiac, care este puternic, și edeme periferice. Saturația oxigenului arterial este 84%. Radiografia toracică arată un cord mărit de volum și parenchimul pulmonar normal. În urmă cu 10 ani, la ultimul examen fizic pentru obținerea asigurării, examenul fizic, saturația în oxigen și radiografia pulmonară au fost normale. Cel mai probabil ecocardiografia va arăta:

A. defect de sept atrial;
B. malformația Ebstein;
C. tetralogia Fallot;
D. trunchi arterial comun;
E. defect de sept ventricular.

71. Pacientă în vârstă de 28 de ani, prezintă hipertensiune arterială dificil de controlat, diagnosticată la vârsta de 26 de ani. Din acel moment, a luat foarte multe medicamente. Tratamentul actual include labetolol 1 000 mg de două ori pe zi, lisinopril 40 mg pe zi, clonidină 0,1 mg de două ori pe zi și amlodipin 5 mg pe zi. La examenul fizic, pacienta pare a fi în stare bună. Tensiunea arterială este 168/100 mmHg și frecvența cardiacă este 84 de bătăi pe minut. Examenul cardiac este irelevant, fără frecături, galopuri sau sufluri. Nu prezintă edeme, iar pulsul periferic este normal. De asemenea, nu prezintă hirsutism, distribuție anormală a grăsimii corporale și nici anomalii genitale. Rezultatele examenelor de laborator sunt: potasiu 2,8 mEq/dL, bicarbonat seric 32 mEq/dL și glicemie 114 mg/dL. Care este diagnosticul în cazul acestei paciente?

A. Hiperplazie adrenaliană congenitală.
B. Displazie fibromusculară.
C. Sindrom Cushing.
D. Sindrom Conn.
E. Feocromocitom.

72. Care este cea mai bună metodă de diagnosticare a acestei boli?

A. Măsurarea nivelului reninei în vena renală.
B. Colectarea urinei pe 24 de ore pentru măsurarea nivelului metanefrinelor.
C. Rezonanța magnetică nucleară a venelor renale.
D. Colectarea urinei pe 24 de ore pentru măsurarea nivelului cortizolului.
E. Raportul plasmatic aldosteron/renină.

73. La cabinetul dumneavoastră se prezintă un pacient în vârstă de 25 de ani, diagnosticat de un medic din alt oraș cu „insuficiență cardiacă". Prezintă simptomele insuficienței din clasa a doua a New York Heart Association și neagă prezența durerilor anginoase. A venit la cabinetul dumneavoastră pentru evaluare și stabilirea tratamentului. Este în scaun cu rotile de mulți ani, suferind de o scolioză gravă. Nu are antecedente heredo-colaterale de hiperlipidemie. La examenul clinic, se aud crepitante în ambele câmpuri pulmonare și un zgomot cardiac 3. Nu prezintă cianoză. Electrocardiograma efectuată în clinică arată unde R înalte în V_1 și V_2, cu unde Q adânci în V_5 și V_6. Ecocardiograma arată o disfuncție ventriculară stângă globală severă cu reducerea fracției de ejecție. Care este diagnosticul cel mai probabil?

A. Scleroză laterală amiotrofică.
B. Defect septal atrial.
C. Boală tromboembolică cronică.
D. Distrofie musculară Duchenne.
E. Cardiomiopatie ischemică.

74. Care dintre următoarele malformații cardiace congenitale produce dedublarea zgomotului doi cardiac?

A. Defectul de sept atrial.
B. Anomalia Epstein.
C. Foramen ovale deschis.
D. Tetralogia Fallot.
E. Defect septal ventricular.

75. O pacientă în vârstă de 35 de ani vine la cabinetul dumneavoastră pentru o vizită de rutină. Antecedentele medicale personale includ: diabet zaharat tip 2 prost controlat (HbA_{1C} 8,4%), apnee obstructivă de somn, hipertensiune arterială și dislipidemie. Indicele de masă corporală este 42 kg/m^2. Tensiunea arterială este de 154/87 mmHg, iar glicemia à jeun este 130 mg/dL. Pacienta urmează tratament cu metformin, insulină, ramipril, hidroclorotiazidă și atorvastatin. I-ați pus diagnosticul de sindrom metabolic. Pe baza datelor actuale despre sindromul metabolic, tratamentul cărei boli subiacente dintre următoarele trebuie să fie abordarea primară în managementul acestui sindrom?

75. (*Continuare*)
A. Hiperglicemia.
B. Hipercolesterolemia.
C. Hipertensiunea arterială.
D. Citokinele inflamatorii.
E. Obezitatea.

76. Un bărbat în vârstă de 24 de ani este trimis la un consult cardiologic după ce a prezentat o sincopă în timp ce juca baschet. Nu-și mai amintește evenimentul, dar i s-a spus că s-a prăbușit în timp ce alerga. S-a trezit întins pe podea cu multiple contuzii din cauza căderii. A fost întotdeauna o persoană activă, dar recent a prezentat unele dureri toracice la efort care l-au determinat să-și restrângă activitatea. Tatăl său a murit la vârsta de 44 de ani în timp ce practica alpinismul. El crede că moartea subită de origine cardiacă a fost cauza decesului tatălui său și își amintește că i s-a spus că acesta avea inima mărită. La examenul fizic se descoperă un suflu mediosistolic III-VI crescendo-descrescendo. Electrocardiograma arată hipertrofie ventriculară stângă. Suspicionați o cardiomiopatie hipertrofică. Care dintre următoarele manevre ar trebui să producă o creștere a intensității suflului?

A. Exerciții tip handgrip.
B. Ghemuiri.
C. Ortostatism.
D. Manevra Valsalva.
E. A și B.
F. C și D.

77. Un pacient prezintă la auscultație un suflu mediosistolic crescendo-descrescendo, care se aude cel mai tare pe marginea stângă a sternului. În poziție ghemuită, intensitatea suflului scade. Când se ridică, intensitatea crește. La manevra Valsalva, intensitatea suflului crește, de asemenea. Care dintre următoarele afecțiuni este cea mai probabilă cauză a suflului?

A. Stenoza aortică.
B. Insuficiența mitrală cronică.
C. Cardiomiopatia hipertrofică.
D. Prolapsul de valvă mitrală.
E. Stenoza pulmonară.

78. Un bărbat în vârstă de 40 de ani, cunoscut cu diabet zaharat și schizofrenie, începe în spital un tratament cu antibiotice pentru o osteomielită, care s-a dezvoltat subiacent unui ulcer în care acesta și-a injectat heroină. Este găsit în stare de inconștiență de către personalul medical. Electrocardiograma sa este cea din **figura 78**. Care dintre următoarele substanțe reprezintă cauza cea mai probabilă a tulburării de ritm?

A. Furosemid.
B. Metronidazol.

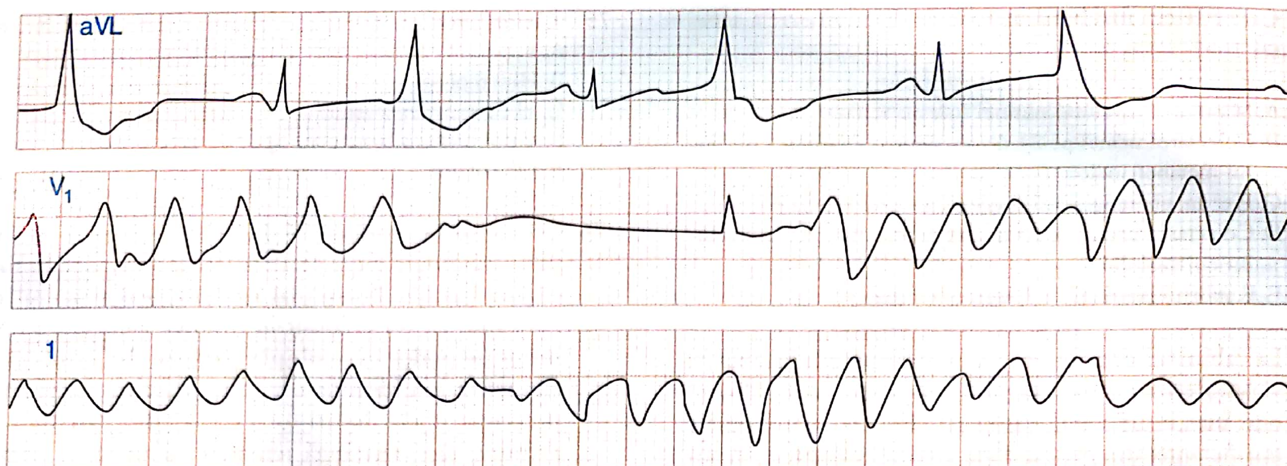


FIGURA 78

78. *(Continuare)*
C. Droperidol.
D. Metformin.
E. Heroină.

79. Ritmul sinusal normal este restabilit cu ajutorul electrocardioversiei. Pentru intervalul QT prelungit este utilă electrocardiograma cu 12 derivații. În afară de oprirea medicamentului „vinovat", cel mai adecvat tratament pentru această tulburare de ritm include administrarea intravenoasă a cărui medicament dintre următoarele?

A. Amiodaronă.
B. Lidocaină.
C. Magneziu.
D. Metoprolol.
E. Potasiu.

80. Bărbat în vârstă de 52 de ani, cu antecedente personale de angină stabilă, se prezintă la camera de gardă acuzând dureri toracice de aproximativ 30 de minute. Din anamneză rezultă că în ultimele 2 săptămâni a prezentat simptomele tipice anginoase, cu senzație de presiune toracică ce iradiază în mandibulă și în brațul stâng, apărute la efort din ce în ce mai mic. A început să folosească nitroglicerină sublingual din ce în ce mai frecvent. Pacientul urmează tratament și cu beta-blocant, aspirină și lovastatin. În ziua prezentării la spital a prezentat durere în repaus, care nu a cedat după administrarea a trei tablete de nitroglicerină. La examinare prezintă stare de anxietate și dispnee. Semnele vitale sunt: tensiune arterială 140/88 mmHg, frecvența cardiacă 110 bătăi/minut și frecvența respiratorie 25 respirații/minut. Prezintă raluri crepitante în ambele câmpuri pulmonare și un suflu sistolic 3/6 care iradiază în axilă.

80. *(Continuare)*
Electrocardiograma arată o subdenivelare de 3 mm a segmentului ST în derivațiile V_3–V_5. În plus față de tratamentul administrat în ambulator, sunt indicate următoarele terapii *cu excepția*:

A. cateterizării cardiace;
B. clopidogrelului;
C. enoxaparinei;
D. eptifibatidului;
E. activatorului plasminogenului tisular.

81. Care dintre următorii pacienți cu disecție de aortă pot fi tratați fără intervenție chirurgicală sau endovasculară?

A. Bărbat în vârstă de 72 de ani, cu disecție de aortă descendentă care începe distal de artera subclaviculară stângă și se extinde sub artera renală stângă și cu un nivel al creatininei de 1,8 mg/dL care nu este în creștere.
B. Bărbat în vârstă de 41 de ani, cu disecție de aortă ascendentă care se extinde dincolo de artera carotidă comună stângă, apărută după un accident de mașină.
C. Bărbat în vârstă de 42 de ani, cu sindrom Marfan și cu disecție de aortă care începe mai jos de artera subclaviculară și o rădăcină a aortei de 53 de milimetri.
D. Bărbat în vârstă de 72 de ani, cu disecție cronică de tip B la care tomografia computerizată arată avansarea disecției la 6 luni.
E. Bărbat în vârstă de 56 de ani, cu disecție de aortă descendentă care include originea arterelor renale și iliace cu claudicație de repaus.

82. Pe baza electrocardiogramei din figura 82, tratarea cărei afecțiuni de mai jos ameliorează în mod specific tahicardia pacientului?

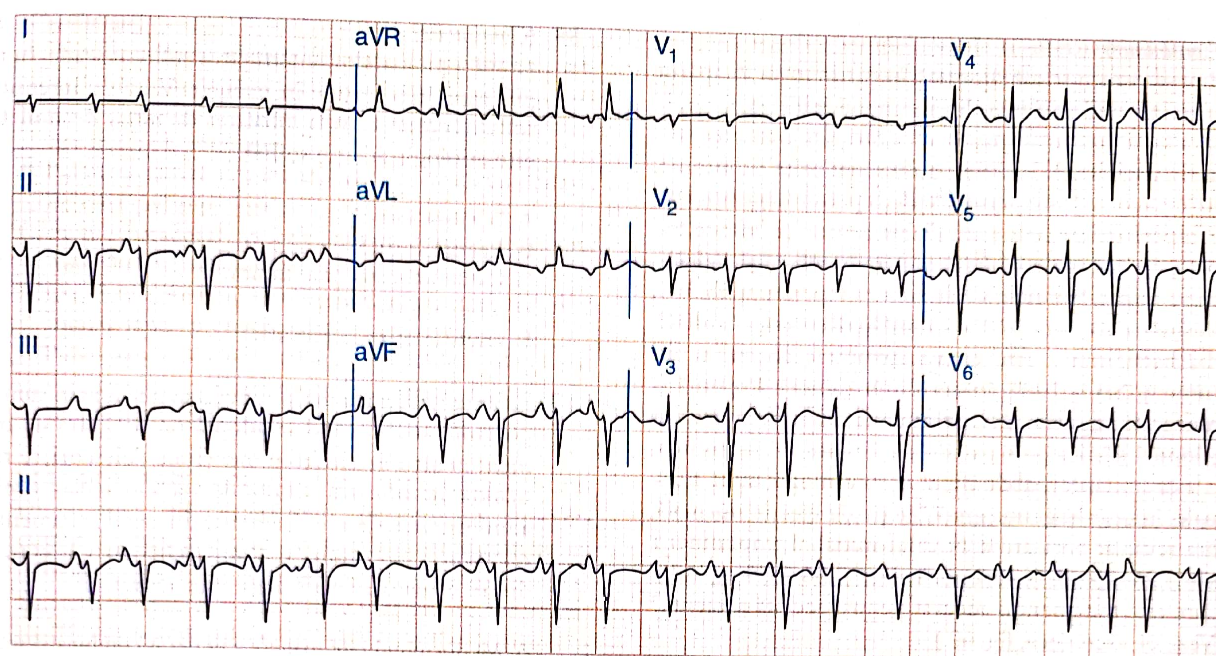


FIGURA 82

82. (*Continuare*)
A. Anemie.
B. Boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC).
C. Ischemie miocardică.
D. Durere.

83. Fiecare dintre următorii pacienți este alert, orientat în spațiu și timp și are tensiunea arterială 110/60 mmHg. La care dintre ei este indicată administrarea de adenozină ca tratament inițial?

A. Bărbat în vârstă de 65 de ani, cunoscut cu tahicardie cu complexe largi și fără boală cardiacă ischemică.
B. Femeie în vârstă de 65 de ani, cunoscută cu tahicardie cu complexe QRS înguste și boală cardiacă ischemică.
C. Femeie în vârstă de 25 de ani, cunoscută cu sindrom de preexcitație și tahicardie cu complexe QRS înguste.
D. Bărbat în vârstă de 28 de ani, cunoscut cu sindrom de preexcitație și tahicardie cu complexe QRS lărgite.
E. Bărbat în vârstă de 44 de ani, cu fibrilație atrială, fără antecedente de boală cardiacă.

84. Un bărbat în vârstă de 68 de ani, având antecedente de boală coronariană, se prezintă la medicul de familie pentru tuse însoțită de spută. Medicul suspicionează o pneumonie și recomandă o radiografie pulmonară. Aceasta evidențiază o aortă sinuoasă și mediastin lărgit. Tomografia computerizată toracică cu substanță de contrast confirmă prezența unui anevrism cu diametrul de 4 centimetri la nivelul aortei toracice descendente, fără semne de disecție. Care este cel mai adecvat tratament în cazul acestui pacient?

84. (*Continuare*)
A. Consult radiologic intervențional pentru plasarea unui stent endovascular.
B. Consult de chirurgie toracică pentru repararea anevrismului.
C. Efectuarea anuală a unei tomografii computerizate toracice cu substanță de contrast și intervenție chirurgicală atunci când diametrul anevrismului este > 4,5 cm.
D. Tratament cu beta-blocante, efectuarea anuală a unei tomografii computerizate toracice cu substanță de contrast și intervenție chirurgicală atunci când diametrul anevrismului se mărește cu > 1 cm/an.

85. Un bărbat în vârstă de 55 de ani se prezintă la camera de gardă acuzând o durere substernală severă apărută în urmă cu o oră. A debutat în repaus, fiind însoțită de dispnee și stare de greață. Pe electrocardiogramă s-a evidențiat bradicardie cu bloc de gradul doi tip Mobitz II. Radiografia pulmonară este normală. Care dintre următoarele semne este probabil să apară în plus pe electrocardiogramă?

A. Supradenivelare ST în derivațiile V_1-V_3.
B. Unde T Wellen.
C. Supradenivelare ST în derivațiile II, III și aVF.
D. Subdenivelare ST în derivațiile I și aVL.
E. Fără alte anomalii.

86. O femeie în vârstă de 44 de ani se prezintă la camera de gardă acuzând dureri toracice cu debut acut, descriind durerea toracică ca fiind 10/10 în intensitate, ca un junghi ascuțit. Durerea toracică se accentuează în

86. *(Continuare)*
clinostatism și se ameliorează în ortostatism. A apărut brusc, trezind pacienta din somn; nu iradiază, iar bolnava nu a prezentat greață, vărsături sau pierderea stării de conștiență. Pacienta nu prezintă alte simptome, nu are antecedente personale de hipertensiune arterială, hipercolesterolemie sau diabet zaharat și nu este fumătoare. La examenul fizic, ea pare în suferință, agitându-se în pat. Semnele vitale sunt: temperatură 38,3°C, tensiunea arterială 112/62 mmHg, frecvența cardiacă 102 bătăi/minut, frecvența respiratorie 18 respirații/minut și SaO_2 100% în aerul din cameră. Prezintă o tahicardie regulată. Nu prezintă sufluri, frecături sau galopuri și nici puls paradoxal. Examenul pulmonar, al extremităților, abdominal și neurologic sunt normale. Ecocardiograma arată fracție de ejecție normală, fără revărsat pericardic. Nivelul inițial al troponinei I este 0,26 ng/mL (valori normale < 0,06-0,50 ng/mL). Care este tratamentul adecvat pentru această pacientă? (Vezi, de asemenea, fig. 60.)

A. Anticoagulare cu heparină și măsurarea în dinamică a nivelului troponinei.
B. Cateterizare cardiacă imediată cu angioplastie și introducerea de stent.
C. Indometacin, 50 mg x 3/zi.
D. Doar supraveghere și liniștire.
E. Reteplase, 10 unități i.v., urmată de repetarea dozei după 30 de minute.

87. Un bărbat în vârstă de 22 de ani a leșinat după ce a fost lovit în piept cu mingea în timpul unui meci de hochei pe iarbă. Medicul de pe ambulanța prezentă la meci a notat că ritmul inițial a fost fibrilație ventriculară. Pacientul a fost defibrilat prompt (în mai puțin de 3 minute), instalându-se ritmul sinusal. Pacientul a fost transportat la departamentul de urgență, având tensiunea arterială 128/76 mmHg și un puls de 112 bătăi/minut. Nu are în antecedente episoade de sincopă și nici antecedente heredocolaterale de moarte subită. Electrocardiograma este normală. La examenul radiologic nu s-au evidențiat fracturi costale sau de stern. Care este diagnosticul cel mai probabil?

A. Sindrom Brugada.
B. Contuzie cardiacă.
C. Commotio cordis.
D. Cardiomiopatie hipertrofică.
E. Displazie ventriculară dreaptă.

88. La auscultația cordului unui pacient, percepeți un impuls apical dublu. Este un suflu aspru III/IV „în diamant“ care începe mult după primul zgomot cardiac. Suflul se aude cel mai bine în zona inferioară a marginii sternale stângi. Nu iradiază către gât și nu variază cu respirația. S_1 și S_2 sunt normale. La ridicarea

88. *(Continuare)*
pasivă a picioarelor, intensitatea suflului scade. În timpul expirației forțate în manevra Valsalva, intensitatea suflului crește, ca și la inhalarea de nitrat de amil. Care este etiologia acestui suflu?

A. Scleroza aortică.
B. Stenoza aortică.
C. Cardiomiopatia hipertrofică.
D. Insuficiența mitrală.
E. Insuficiența tricuspidiană.

89. Rezistența la insulină și hiperglicemia à jeun sunt importante atunci când se adoptă un program de tratament pentru un sindrom metabolic. Adeseori, se recomandă modificarea stilului de viață în același timp cu administrarea de medicamente. În cazul tratamentului rezistenței la insulină și al hiperglicemiei à jeun, care dintre următoarele afirmații este adevărată?

A. Metforminul este mai eficient decât combinația scădere în greutate, reducerea grăsimilor din dietă și creșterea activității fizice pentru prevenirea diabetului zaharat.
B. Metforminul este superior oricărei alte clase de medicamente pentru creșterea sensibilității la insulină.
C. Tiazolidindionele, dar nu metforminul, îmbunătățesc captarea de glucoză mediată de insulină de către mușchi.
D. Modificările stilului de viață singure nu sunt eficiente în reducerea incidenței diabetului zaharat.

90. Un bărbat în vârstă de 63 de ani cu cardiomiopatie ischemică în stadiu final ar putea beneficia de un transplant de cord de la o femeie în vârstă de 20 de ani, aflată în moarte cerebrală în urma unui accident de schi. Care dintre următoarele nu reprezintă un risc despre care pacientul ar trebui să fie informat în cazul în care decide să accepte inima?

A. Risc crescut de malignitate.
B. Risc de rejecție a organului transplantat.
C. Boală coronariană.
D. Risc crescut de infecții.
E. Risc crescut de bradiaritmie.

91. S-a demonstrat că următoarele intervenții scad riscul de complicații macrovasculare (boala arterelor coronare, accident vascular cerebral) la pacienții cu diabet zaharat și dislipidemie cu excepția:

A. inhibitorilor ECA;
B. tratamentului cu gemfibrozil;
C. tensiunii arteriale țintă < 130/85 mmHg;
D. tratamentului cu HMG-CoA reductază;
E. controlului glicemic atent.

92. Prin care dintre următoarele afirmații poate fi descris pulsul paradoxal?

92. (*Continuare*)

A. Pulsul paradoxal apare la pacienții cu acutizări ale astmului bronșic la care presiunea intratoracică negativă scade postsarcina cardiacă cu o creștere a presiunii sistolice în timpul inspirației.
B. Pulsul paradoxal nu a fost descris la pacienții cu sindrom de venă cavă superioară.
C. Pulsul paradoxal descrie pulsul scăzut în timpul inspirației, normal fiind ca acesta să fie crescut.
D. O cădere a presiunii sistolice în inspirație mai mult de 5 mmHg indică prezența pulsului paradoxal.
E. Pulsul paradoxal apare în tamponada cardiacă când există o exagerare a scăderii normale a presiunii sistolice în timpul inspirației.

93. O femeie în vârstă de 35 de ani este internată în spital cu stare de rău, creștere în greutate, creșterea circumferinței abdominale și edem. Simptomele au debutat în urmă cu trei luni și au progresat treptat. Pacienta susține că a observat o creștere cu aproximativ 15 cm a circumferinței taliei. Umflarea picioarelor s-a agravat astfel încât își simte acum și coapsele umflate. Prezintă dispnee la efort și ortopnee (folosește două perne pentru a se odihni). La vârsta de 18 ani i s-a pus diagnosticul de boală Hodgkin, tratată la vremea aceea cu chimioterapie și iradiere mediastinală. La examenul fizic bolnava prezintă stare de epuizare și stare generală alterată. Greutatea ei este de 96 kg, având o creștere de 11 kg în ultimele trei luni. Semnele vitale sunt normale. Presiunea venoasă jugulară este de aproximativ 16 cm, iar venele gâtului nu sunt depresate în inspir. Zgomotele cardiace sunt asurzite. Zgomotul 3 cardiac se aude imediat după închiderea valvei aortice; este scurt și abrupt și se aude cel mai bine la apex. Ficatul este mărit și pulsatil. Este prezentă ascita. Prezintă edeme periferice la membrele inferioare (semnul godeului prezent) și la nivelul peretelui abdominal. Ecocardiograma evidențiază pericard îngroșat, venă cavă inferioară și vene hepatice dilatate, precum și oprirea bruscă a umplerii ventriculare la începutul diastolei. Fracția de ejecție este 65%. Care este cea mai bună abordare pentru tratamentul acestei paciente?

A. Doar diureză agresivă.
B. Transplant cardiac.
C. Înlocuirea valvei mitrale.
D. Rezecție pericardică.
E. Pericardiocenteză.

94. Un bărbat în vârstă de 52 de ani se prezintă la camera de gardă pentru dispnee, dureri toracice și amețeli. Durerea toracică s-a instalat acut în urmă cu 90 de minute. A lucrat prin curte și a crezut că a făcut o întindere musculară. A luat o aspirină și s-a întins în pat, dar simptomele s-au agravat. Imediat a început să prezinte amețeli și dispnee. A sunat la 112 și după sosirea la camera de gardă s-a descoperit că este hipotensiv și tahicardic. Semnele vitale la internare au fost: tensiunea arterială 75/44 mmHg, frecvența cardiacă 132 bătăi pe minut, frecvența respiratorie 24 respirații pe minut și SaO_2 88% în aerul din cameră. La examenul fizic, apare cu stare generală alterată și diaforetic. Este incapabil să formuleze propoziții complete. Venele gâtului sunt destinse. La auscultația plămânilor se decelează raluri crepitante în ambele câmpuri pulmonare. Ritmul cardiac este regulat, dar tahicardic. Nu prezintă edeme. Extremitățile sunt reci, iar pulsul este filiform. Electrocardiograma arată supradenivelare ST în derivațiile V_2-V_6. Pe radiografia toracică se evidențiază un edem pulmonar difuz. Se recomandă efectuarea în urgență a unei cateterizări cardiace, dar laboratorul de cateterizare este disponibil în aproximativ 45 de minute. Pacientul este în continuare hipotensiv, iar saturația în oxigen a scăzut la 82% în aerul din cameră. Care este cel mai bun tratament pentru hipotensiunea pacientului?

A. Contrapulsația aortică.
B. Dobutamină 2,5 μg/kg/minut i.v.
C. Furosemid 40 mg i.v.
D. Metoprolol 5 mg i.v.
E. Norepinefrină 4 μg/minut i.v.

95. O femeie în vârstă de 64 de ani se prezintă la camera de gardă cu hipotensiune arterială și dureri toracice. Simptomele au debutat cu 30 de minute în urmă, trezind pacienta din somn. A vomitat de două ori și s-a simțit amețită. La sosirea la camera de gardă, avea tensiunea arterială 80/40 mmHg și o frecvență cardiacă de 64 bătăi/minut. Starea ei generală nu pare prea bună și a mai prezentat un episod de vărsături la camera de gardă. Plămânii sunt normali la auscultație; pulsul este filiform. Electrocardiograma arată supradenivelări în DI, DII, DIII și aVF, subdenivelare ST în V_1 și V_2; ritmul este sinusal, cu unele contracții ventriculare premature ocazionale. Radiografia toracică este normală. Ecocardiograma arată funcție ventriculară stângă normală și dilatație ventriculară dreaptă. Care este cel mai bun tratament imediat pentru hipotensiune în cazul acestei paciente?

A. Contrapulsația aortică.
B. Dobutamină 5 μg/kg/minut.
C. Dopamină 5 μg/kg/minut.
D. Ser fiziologic în bolus, 500 mL.
E. Plasarea unui pacemaker transvenos.

96. Toate afirmațiile următoare referitoare la moartea subită de origine cardiacă sunt adevărate cu *excepția*:

A. un istoric parental semnificativ de moarte subită de origine cardiacă sau de boală coronariană crește posibilitatea apariției acesteia la urmași;

96. (*Continuare*)

B. aproximativ 50% dintre decesele de origine cardiacă sunt subite;

C. la aproximativ 70-75% dintre bărbații care au decedat subit din cauza unei afecțiuni cardiace s-a găsit un infarct miocardic (IM), în timp ce doar 20-30% au avut un IM în antecedente vindecat;

D. la cinci minute după un stop cardiac subit, rata de supraviețuire estimată nu este mai mare de 25-30% în ambulator.

97. Un bărbat în vârstă de 64 de ani a leșinat brusc în timp ce cânta la trombon cu formația sa în pauza unui meci de fotbal. Echipa de urgență a sosit în două minute. Ritmul inițial văzut pe monitorul cardiac a fost fibrilația ventriculară. Care este primul pas în tratamentul acestui pacient?

A. Resuscitare cardio-pulmonară continuă (RCP) timp de cinci minute înainte de a efectua defibrilarea.

B. Intubare orotraheală urmată de defibrilare rapidă.

C. Defibrilare imediată la 300-360 J, urmată de RCP timp de 60-90 de secunde înainte de o nouă defibrilare.

D. Crearea unui acces venos și administrarea de amiodaronă 150 mg.

E. Crearea unui acces venos și administrarea de epinefrină 1 mg.

98. Care dintre următoarele terapii s-a demonstrat că îmbunătățește supraviețuirea la externarea din spital, cu evoluție neurologică favorabilă, în stopul cardiac produs în afara spitalului?

A. Amiodaronă.

B. Epinefrină.

C. Hipotermie.

D. Timpul până la defibrilarea inițială < 10 minute.

E. Vasopresină.

99. Un bărbat în vârstă de 56 de ani este internat în spital pentru o insuficiență cardiacă diagnosticată recent. La examenul cardiac, apare un puls neregulat, zgomot 3 prezent și șocul apexian deplasat lateral. De asemenea, se ausculta un suflu foarte ascuțit holosistolic, care începe cu primul zgomot cardiac și se extinde și la al doilea, auzindu-se cel mai bine în axilă. Examenul neurologic arată o scădere a sensibilității la durere „în șosetă-mănușă". Electrocardiograma arată fibrilație atrială, voltaj scăzut în derivațiile membrelor și bloc atrio-ventricular de gradul I fără a exista semne de infarct miocardic vechi. Radiografia toracică relevă cardiomegalia. Testele sangvine evidențiază: potasiu = 4,1 meq/L, magneziu = 1,6 mg/dL, creatinină 0,8 mg/dL, calciu = 11,4 mg/dL, albumină = 3,7 mg/dL, proteine totale 8, 4 mg/dL, AST = 27 U/L, ALT = 17 U/L, fosfataza alcalină 76 U/L. Se efectuează și o ecocardiogramă. Care dintre următoarele caracteristici privind ecocardiograma este cea mai probabilă?

99. (*Continuare*)

A. Akinezia peretelui inferior.

B. Stenoza aortică.

C. Protruzia apexului ventricular stâng cu hipercontractilitatea bazei.

D. Mișcarea sistolică anterioară a valvei mitrale.

E. Sept interatrial îngroșat.

100. Se efectuează o biopsie cardiacă în timpul cateterizării cordului drept la un bărbat în vârstă de 24 de ani cu o insuficiență cardiacă cu debut recent. Colorația cu roșu Congo arată birefringență pozitivă caracteristică amiloidozei. Colorația imunohistochimică relevă abundența de proteină transtiretin. Care este următorul pas în managementul acestui tip de amiloidoză?

A. Biopsia de măduvă hematopoietică.

B. Evaluarea pentru o afecțiune inflamatorie subiacentă.

C. Analiza pedigree-ului familial.

D. Testarea neurocognitivă.

E. Examen de urină pentru proteinele Bence-Jones.

101. Un pacient în vârstă de 76 de ani, cu un istoric de accident vascular cerebral, diabet zaharat controlat prin dietă și insuficiență cardiacă congestivă cu disfuncție sistolică ventriculară stângă (fracția de ejecție = 30%) revine la control. Nu acuză niciun simptom și se simte bine. La examenul fizic găsiți un puls neregulat, iar electrocardiograma confirmă fibrilația atrială. Pacientul nu are antecedente de fibrilație atrială. Atât dumneavoastră, cât și pacientul sunteți interesați de cardioversia directă. Care este tratamentul anticoagulant adecvat pentru acest pacient?

A. Inițial warfarină (cu INR țintă de 2,0-3,0), apoi DCCV doar când cardioversia nu a fost eficientă.

B. Administrați aspirină în doză completă (325 mg/zi) trei săptămâni înainte de cardioversie, efectuați o ecocardiogramă transesofagiană (TEE) și cardioversia directă (dacă nu există contraindicații), apoi întrerupeți aspirina când cardioversia a fost eficientă.

C. Începeți administrarea intravenoasă de heparină și warfarină, efectuați o ecocardiogramă transesofagiană (TEE) și cardioversia directă (dacă nu există contraindicații), apoi întrerupeți warfarina când cardioversia a fost eficientă.

D. Începeți administrarea intravenoasă de heparină, efectuați o ecocardiogramă transesofagiană (TEE) și cardioversia (dacă nu există contraindicații), apoi continuați warfarina cel puțin o lună.

102. Un bărbat în vârstă de 68 de ani cu un istoric de infarct miocardic și insuficiență cardiacă congestivă se simte bine în repaus, dar când merge spre mașină prezintă dispnee, oboseală și uneori palpitații. Trebuie să se odihnească câteva minute pentru ca simptomele să dispară. În ce clasă de insuficiență cardiacă a New York Heart Association se încadrează?

102. (*Continuare*)
A. Clasa I.
B. Clasa II.
C. Clasa III.
D. Clasa IV.

103. Soțul unei femei în vârstă de 68 de ani care suferă de insuficiență cardiacă congestivă este îngrijorat din cauza faptului că soția lui pare că nu mai respiră pe anumite perioade în timpul somnului. A observat că aceste pauze de respirație durează aproximativ zece secunde și sunt urmate de perioade similare de hiperventilație. Aceste fenomene nu o trezesc din somn. Nu sforăie și se simte odihnită dimineața, dar devine foarte dispneică chiar la efort minim. Care este următorul pas în managementul afecțiunii acestei femei?

A. Electroencefalograma.
B. Maximizarea managementului insuficienței cardiace.
C. Presiune pozitivă constantă (CPAP) nazală în timpul somnului.
D. Obținerea unei evaluări a somnului.
E. Prescrierea de bronhodilatatoare.

104. Bărbat în vârstă de 28 de ani, suferind de cardiomiopatie cronică, se prezintă la cabinetul medical cu dispnee agravată. Examenul fizic arată o tensiune arterială de 85/50 mmHg, frecvența cardiacă de 112 bătăi/minut, presiune venoasă jugulară crescută, reflex hepato-jugular pozitiv, raluri pulmonare absente și edeme ale extremităților inferioare 3+. La radiografia toracică nu se evidențiază edem pulmonar, dar apare un exsudat pleural stâng în cantitate mică. Ce informație trebuie să vă ofere examinarea pulmonară a pacientului în ceea ce privește presiunea capilară pulmonară blocată?

A. Este posibil să fie crescută.
B. Este posibil să fie normală.
C. Este posibil să fie scăzută.
D. Nicio informație.

105. Toate constatările următoare obținute la evaluarea ecocardiografică a pacienților cu insuficiență cardiacă congestivă cu fracție de ejecție conservată sunt relevante, *cu excepția*:

A. fibrilației atriale;
B. dilatației atriale stângi;
C. îngroșării peretelui ventricular stâng;
D. umplerii diastolice a ventriculului stâng măsurată prin Doppler tisular;
E. mișcării sistolice anterioare a valvei mitrale.

106. S-a demonstrat că toate medicamentele enumerate mai jos au agravat insuficiența cardiacă la pacienții cu disfuncție sistolică ventriculară stângă, *cu excepția*:

106. (*Continuare*)
A. blocante ale receptorilor angiotensinei (ARB).
B. blocante ale canalelor de calciu.
C. medicamente antiinflamatorii nesteroidiene (AINS).
D. sotalolul.
E. tiazolidindione.

107. Care dintre următoarele afirmații este adevărată în ceea ce privește creșterea dozei de inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) și de beta-blocante la un pacient diagnosticat recent cu insuficiență cardiacă congestivă?

A. Doza de inhibitori ECA trebuie crescută până la doza maximă tolerată, în timp ce beta-blocantele trebuie crescute lent pe parcursul câtorva săptămâni, dacă sunt tolerate.
B. Doza de beta-blocante trebuie crescută până la doza maximă tolerată, în timp ce doza de inhibitori ECA trebuie crescută lent pe parcursul câtorva săptămâni, dacă este tolerată.
C. Doza trebuie crescută rapid până la doza maximă tolerată în cazul ambelor medicamente.
D. Doza trebuie crescută lent până la doza maximă tolerată în cazul ambelor medicamente.
E. În cazul ambelor medicamente, tratamentul trebuie început cu doza maximă.

108. În cazul afro-americanilor cu insuficiență cardiacă clasa II (conform New York Heart Association), care dintre următoarele combinații de medicamente trebuie asociată cu un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) și cu un beta-blocant?

A. Hidralazină/blocant al receptorilor de angiotensină.
B. Hidralazină/digoxină.
C. Izosorbid dinitrat/blocant al receptorilor de angiotensină.
D. Izosorbid dinitrat/digoxină.
E. Izosorbid dinitrat/hidralazină.

109. Un bărbat în vârstă de 26 de ani se prezintă cu durere bilaterală severă la nivelul mâinilor, al gleznelor, călcâielor și al genunchilor. Este în perioada de convalescență după o faringoamigdalită, prezentând recent o febră de 38,9^{0}C. Istoricul social relevă un contact sexual oral (receptor) neprotejat cu un bărbat (cu aproximativ o săptămână în urmă). Examinarea fizică arată un bărbat bine dezvoltat, care prezintă un disconfort moderat, afebril, având un faringe eritematos cu exsudate pustuloase pe amigdale. De asemenea, prezintă limfadenopatie cervicală anterioară moderat sensibilă. Examenul cardiac relevă S_1 și S_2 normale și un suflu de ejecție moale. Plămânii sunt curați. Abdomenul este normal, fără organomegalie. Nu prezintă erupții, iar organele genitale sunt normale. Articulațiile (bilateral)

109. (*Continuare*)
interfalangiene proximale, metacarpofalangiene, ale mâinilor, gleznelor și metatarsofalangiene sunt roșii, calde și dureroase atât la mișcările pasive, cât și la cele active. Testele de laborator metabolice și hemoleucograma sunt în limite normale. Viteza de sedimentare a hematiilor este 85 mm/oră, iar proteina C reactivă este 11 mg/dL. Care este diagnosticul cel mai probabil?

A. Infecție acută cu HIV.
B. Reumatism articular acut.
C. Boala Lyme.
D. Infecție cu *Neisseria gonorrhoeae*.
E. Artrită reactivă poststreptococică.

110. Părinții unui băiat în vârstă de 14 ani vă cer opinia în legătură cu tratamentul tulburării lipidice de care suferă acesta. Familia a emigrat de curând din Africa de Sud în SUA. Băiatul prezintă xantoame pe mâini, coate, călcâie și fese încă din copilărie. A suferit în urmă cu trei ani o intervenție chirurgicală (toracotomie) pentru o problemă la valva aortică. În prezent, are dispnee de efort, iar dieta lui se bazează în mare parte pe alimente nesănătoase, bogate în grăsimi. La examinare, observați suflurile în artera femurală și aorta abdominală. Cel mai recent profil lipidic arată un colesterol total de 734 mg/dL și lipoproteinele cu densitate scăzută (LDL-colesterol) de 376 mg/dL. Care este următorul pas în evaluarea acestui pacient?

A. Testarea genetică pentru un defect ereditar apoB100.
B. Excluderea sifilisului congenital.
C. Excluderea hipotiroidiei.
D. Evaluarea părinților pentru sindromul Münchhausen de proximitate.

111. La cabinetul dumneavoastră este adus de către părinți un băiat în vârstă de 16 ani, deoarece aceștia sunt îngrijorați în legătură cu greutatea lui. Băiatul nu a mai fost la doctor de câțiva ani. El afirmă că a câștigat în greutate din cauza inactivității și că este mai puțin activ din cauza durerii toracice la efort. Nu ia niciun fel de medicație.

111. (*Continuare*)
Este un copil adoptat și nu se cunoaște istoricul medical al părinților biologici. Examenul fizic este caracteristic pentru hipertensiune arterială stadiul I, iar indicele de masă corporală este de 30 kg/m^2. Prezintă xantoame la nivelul mâinilor, al călcâielor și al feselor. Examenele de laborator arată: lipoproteine cu densitate scăzută (LDL-colesterol) = 210 mg/dL, creatinină = 0,7 mg/dL, bilirubină totală = 3,1 mg/dL, haptoglobină < 6 mg/dL și hemoglobină glicozilată = 6,7%. Pe baza manifestărilor clinice și a testelor de laborator, suspectați o lipoproteinemie ereditară. Care dintre următoarele teste este diagnostic pentru o lipoproteinemie primară la acest pacient?

A. Biopsia xantoamelor în colorație roșu de Congo.
B. CT hepatică.
C. Analiza pedigree-ului familiei.
D. Cromatografia de gaze.
E. Funcționarea receptorilor LDL în biopsie cutanată.

112. O pacientă în vârstă de 23 de ani acuză dispnee și durere toracică substernală la efort. A fost evaluată în urmă cu șase luni pentru aceste acuze, inclusiv testarea gazelor sangvine arteriale, care a arătat: pH = 7,48, PO_2 = 79 mmHg și PCO_2 = 31 mmHg. Pe electrocardiogramă s-a constatat o deviație axială dreaptă. Radiografia toracică arată la momentul consultului artere pulmonare lărgite, dar fără infiltrate parenchimatoase. Scintigrafia pulmonară de perfuzie indică defecte subsegmentare despre care se crede că ar avea „o probabilitate redusă de tromboembolism pulmonar". Ecocardiografia demonstrează tensiune pulmonară dreaptă, dar fără dovezi de boală cardiacă primară. Testul diagnostic cel mai indicat în acest moment este:

A. biopsia pulmonară deschisă;
B. monitorizarea Holter;
C. cateterizarea cardiacă dreaptă;
D. biopsia transbronșică;
E. măsurarea nivelului seric al alfa$_1$-antitripsinei.

RĂSPUNSURI

1. Răspunsul este C.
(Cap. 37) S-a demonstrat că mai mulți factori cresc riscul de complicații în cazul hipertensiunii arteriale. La pacienta aceasta există unul singur: continuarea fumatului. Factorii epidemiologici cu prognostic nefavorabil sunt: originea afro-americană, sexul masculin și hipertensiune arterială cu debut timpuriu. În plus, factorii de comorbiditate care cresc independent riscul de ateroscleroză agravează prognosticul la un bolnav cu hipertensiune arterială. Acești factori sunt: hipercolesterolemia, obezitatea, diabetul zaharat și fumatul. Rezultatele examinării fizice și datele de laborator care arată afectarea gravă a organelor pot fi indici pentru un prognostic nefavorabil; de exemplu, leziuni retiniene sau boală hipertensivă cardiacă cu hipertrofie cardiacă sau insuficiență cardiacă congestivă. De asemenea, semnele electrocardiografice de ischemie sau tensiune ventriculară stângă, dar nu hipertrofie ventriculară stângă izolată, pot anunța o evoluție nefavorabilă. Antecedentele heredo-colaterale de complicații hipertensive nu modifică prognosticul dacă tensiunea arterială diastolică este menținută sub 110 mmHg.

2. Răspunsul este B.
(Cap. 38) Anevrismul aortic abdominal (AAA) afectează aproximativ 1-2% dintre bărbații cu vârsta peste 50 de ani. Majoritatea AAA sunt asimptomatice, fiind descoperite accidental la un examen fizic efectuat din alte motive. Factorii predispozanți pentru AAA sunt aceiași ca pentru orice boală cardiovasculară, > 90% fiind asociați cu boala aterosclerotică. Cele mai multe AAA sunt localizate infrarenal, studiile recente arătând că un AAA infrarenal necomplicat poate fi tratat mai degrabă prin plasarea unui stent endovascular decât prin intervenție chirurgicală clasică. Indicațiile pentru intervenție chirurgicală includ orice pacient care prezintă simptome sau un anevrism care crește rapid. Ecografia seriată sau CT sunt absolut obligatorii, toate anevrismele mai mari de 5,5 cm justificând intervenția, din cauza riscului crescut de deces în cazul ruperii acestuia. Frecvența ruperii unui AAA este direct legată de mărimea acestuia, riscul de rupere la 5 ani fiind de 1-2% dacă are sub 5 cm și de 20-40% dacă are peste 5 cm. Mortalitatea la pacienții care au beneficiat de reparație electivă este de 1-2% și de peste 50% în cazul tratamentului în urgență al unui AAA rupt. Evaluarea cardiacă preoperatorie înainte de intervenția electivă este obligatorie, deoarece asocierea bolii coronariene este frecventă.

3. Răspunsul este A.
(Cap. 23) Aceată pacientă are simptome de insuficiență cardiacă congestivă cu dovezi de embolizare sistemică. Examenul fizic sugerează stenoză mitrală cu un zgomot grav care se aude doar în ortostatism. Acesta este un zgomot de umplere sau „tumor plop", care alertează medicul despre posibilitatea existenței unei tumori cardiace. Aceasta este confirmată de ecocardiogramă, care arată o tumoră mare în atriul stâng, cel mai probabil un mixom atrial. Mixoamele sunt cel mai frecvent tip de tumori cardiace benigne, reprezentând 75% dintre tumorile cardiace rezecate chirurgical. Sunt mai des întâlnite la femei, cu vârsta între 20 și 50 de ani. Semnele clinice ale mixomului sunt similare cu ale unei boli valvulare cardiace, din cauza fie a obstrucției fluxului de către tumoră, fie a regurgitației prin închiderea anormală a valvei. „Tumor plop" se aude în mezodiastolă, fiind produs de impactul tumorii cu valva sau cu peretele ventricular. Majoritatea tumorilor sunt mase solide localizate în atrii, având un diametru de 4-8 cm. De obicei se formează din septul atrial, în apropiere de fossa ovalis. Din punct de vedere histologic, sunt structuri gelatinoase, cu celule mixomatoase înglobate în matricea stromală formată din glicozaminoglicani. Pot emboliza și pot fi confundate cu endocardita, în special când sunt însoțite de simptome sistemice, cum sunt febra și scăderea în greutate. Ecocardiograma este utilă pentru a afla dimensiunile tumorii și locul de inserție. De asemenea, se poate efectua CT sau RMN. Cateterizarea cardiacă nu mai este considerată obligatorie înainte de rezecția tumorii, deoarece cateterizarea camerei care conține tumora crește probabilitatea de embolizare. Excizia chirurgicală primară este considerată tratamentul de elecție și trebuie efectuată indiferent de mărimea tumorii, deoarece chiar tumorile mici pot produce embolizare sau obstrucție valvulară. Rezecția chirurgicală este în general curativă, cu o rată de recidivă de doar 1-2%. Tumorile cardiace metastatice sunt mai frecvente ca cele primare și apar cu incidență crescută în melanomul metastatic. Totuși, în număr absolut de cazuri, cele mai multe cazuri sunt determinate de cancerul de sân sau plămâni. De obicei, metastazele cardiace apar la pacienții cu neoplasme cunoscute, nu constituie cauza prezentării la consultație și sunt descoperite întâmplător. Doar 10% dintre cazuri sunt aparente clinic la momentul consultului, multe fiind descoperite la autopsie.

4. Răspunsul este A.
(Cap. 33) Ischemia miocardică este determinată de echilibrul dintre aportul și necesarul de oxigen miocardic. Cererea de oxigen miocardic (MVO_2) este determinată de frecvența cardiacă, contractilitatea miocardului și tensiunea din peretele miocardului. Aportul normal de oxigen către miocard presupune oxigen inspirat adecvat, funcție pulmonară intactă (incluzând capacitatea de difuzie, care este anormală în emfizem), concentrație și funcție normală a hemoglobinei și flux sangvin coronarian normal. Rezistența la fluxul sangviun coronarian este determinată prin trei regiuni vasculare: arterele epicardice mari, vasele prearteriolare și capilarele arteriolare și intramiocardice. În absența unei ateroscleroze care limitează semnificativ fluxul, rezistența în arterele epicardice este

neglijabilă. Determinantul major al rezistenței coronariene este datorat vaselor capilare prearteriolare, arteriolare și intramiocardice.

5. Răspunsul este B.

(Cap. 15) Blocul AV de gradul al doilea tip 1 (Mobitz tip 1) se caracterizează prin prelungirea intervalului PR, care precede o pauză. În acest traseu, pauza se află între al treilea și al patrulea complex QRS. Blocul AV de gradul întâi este o încetinire a conducerii prin joncțiunea AV și este diagnosticat când intervalul PR este mai mare de 200 ms. Blocul AV de gradul al doilea tip 2 se caracterizează prin oprirea intermitentă a conducerii undei P fără modificări ale precedentului interval PR sau ale intervalelor RR; apare, de obicei, în sistemele de conducere distal sau infra-His.

6. Răspunsul este C.

(Cap. 11) Undele T de pe electrocardiogramă reprezintă repolarizarea miocardică, configurația lor putând fi alterată nespecific de tulburări metabolice, medicamente, activitatea neurală sau ischemie printr-un efect de dispersie al activării sau al repolarizării potențialelor de acțiune. Deși ischemia miocardică și infarctul subendocardic produc inversia simetrică, profundă a undelor T, ducând la tahiaritmie și sincopă, fenomene noncardiace, de exemplu hemoragia intracerebrală, pot afecta în același mod repolarizarea ventriculară. Hiperkaliemia se manifestă prin unde T înalte și ascuțite, nu inversate. Hipokaliemia se manifestă prin prelungirea intervalelor QT.

7. Răspunsul este A.

(Cap. 20) Stenoza aortică poate fi asimptomatică mulți ani. Cu toate acestea, odată apărute simptomele, se recomandă intervenția chirurgicală din cauza creșterii riscului de deces asociat cu SA simptomatică. Timpul mediu până la deces după debutul simptomelor este: angină pectorală – 3 ani; sincopă – 3 ani; dispnee – 2 ani; insuficiență cardiacă congestivă – 1,5-2 ani. În plus, intervenția chirurgicală este recomandată când fracția de ejecție scade sub 50% sau când apar: calcificare serveră, progresie rapidă sau întârzieri estimate pentru chirurgie. Nu există o vârstă limită sau un grad al funcției ventriculare stângi care să excludă corecția chirurgicală, parțial din cauza faptului că nu există tratament medicamentos pentru stenoza aortică. Valvuloplastia percutanată cu balon a fost utilizată ca punte pentru intervenția chirurgicală și la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă severă sau care au o patologie asociată ce nu permite intervenția chirurgicală. Ameliorarea valorilor tensiunii arteriale nu ameliorează SA simptomatică, iar vasodilatația excesivă poate precipita apariția sincopei la acești pacienți din cauza debitului cardiac fix. Un regim de exerciții fizice va duce probabil la mai multe episoade de sincopă.

8. Răspunsul este C.

(Cap. 19) Canalul arterial sau ductus arteriosus este un vas embrionar care leagă artera pulmonară de aortă chiar distal de artera subclaviculară stângă, șuntând sângele de la plămânii plini de lichid ai fătului. După naștere, canalul arterial se închide, deoarece sângele circulă acum prin patul vascular pulmonar cu rezistență scăzută. În cazul în care canalul arterial nu se închide după naștere, apare un șunt stânga-dreapta între aortă și vasele pulmonare. Din cauză că presiunea în aortă este mai mare decât cea din artera pulmonară în toate fazele ciclului cardiac, suflul care apare este un suflu continuu, cu accentuare în ultima parte a sistolei la unghiul sternal stâng superior. Suflul este descris ca un „huruit" și adeseori se poate palpa un freamăt. Dacă se instalează sindromul Eisenmenger, așa cum s-a întâmplat la acest pacient, șuntul schimbă direcția fluxului de sânge, devenind dreapta-stânga, ca rezultat al hipertensiunii pulmonare. Pacientul devine cianotic. Din cauza localizării anatomice a canalului arterial sub nivelul arterei subclaviculare stângi, caracteristice pentru sindromul Eisenmenger la cei cu canal arterial deschis sunt cianoza și degete de la picioare hipocratice (nu și cele de la mâini). Afectarea totală a întoarcerii venoase pulmonare apare când toate cele patru vene pulmonare drenează în circulația venoasă sistemică. Această boală este fatală imediat după naștere dacă nu este prezent și un defect septal atrial sau ventricular ori foramen ovale deschis. Cei mai mulți dintre pacienții cu această boală sunt identificați la scurt timp după naștere din cauza prezenței cianozei. Coarctația de aortă este o anomalie congenitală relativ comună, care este asociată cu o strictură a aortei în apropierea locului de inserție a ligamentului arterial (un rest al canalului arterial). Pacientul cu coarctație de aortă prezintă adeseori cefalee. Este prezentă hipertensiunea arterială la membrele superioare în asociere cu hipotensiune arterială la membrele inferioare. De asemenea, pacienții pot acuza claudicație la membrele inferioare. Tetralogia Fallot este o afecțiune cardiacă congenitală caracterizată prin: defect septal ventricular, stenoza pulmonarei (blocarea fluxului sangvin din ventriculul drept la plămâni), dextropoziția aortei și hipertrofia ventriculului stâng. Această afecțiune este întotdeauna identificată și corectată în copilărie. Defectul septal ventricular determină șunt stânga-dreapta și mai degrabă un suflu holosistolic decât unul continuu.

9. Răspunsul este A.

(Cap. 20) În stadiul post-IM, ruperea cordajelor posterioare (murale) ale valvei mitrale este mai frecventă decât ruperea valvei mitrale anterioare (aortice) din cauza vascularizației unice. În contrast cu insuficiența mitrală funcțională, jetul regurgitant din insuficiența mitrală valvulară este excentric și direcționat către un perete al atriului. Când cauza este ruptura de cordaje tendinoase, suflul este descris ca muzical. Mișcarea sistolică anterioară a valvei mitrale apare pe ecocardiogramă când insuficiența mitrală se asociază cu cardiomiopatia hipertrofică. Defectul septal ventricular acut este văzut în primele câteva zile după un IM. Acești pacienți prezintă, de obicei, hipotensiune arterială, dezvoltă rapid

hipertensiune pulmonară și semne de șoc cardiogenic. În stadiul post-IM, ruperea peretelui ventricular în pericard reprezintă un eveniment extrem de grav, care poate cauza tamponadă și șoc. Variația respiratorie a vitezei fluxului de sânge mitral este un semn ecocardiografic al fiziologiei tamponadei. Vibrațiile rapide ale cuspidei mitrale anterioare este o caracteristică ecocardiografică a insuficienței aortice acute, mai frecventă în: boala valvulară aortică primară, disecția de aortă, endocardita infecțioasă sau traumatismul toracic.

10. Răspunsul este D.

(Cap. 38) Acest pacient prezintă dureri toracice severe, cu caracter lancinant, asociate cu hipertensiune arterială. Aceste simptome trebuie să ridice problema unei disecții de aortă, evaluarea și tratamentul prompt fiind esențiale în scăderea mortalității prin această boală adeseori fatală. În prezența unui suflu de insuficiență aortică și a modificărilor ECG care arată o leziune miocardică, trebuie luată în considerare disecția de aortă ascendentă însoțită de disecția de arteră coronară dreaptă. Există două clasificări ale disecției de aortă: DeBakey și Stanford. Sistemul DeBakey clasifică disecția de aortă în trei tipuri: tipul I este cauzată de o rupere a intimei aortei ascendente, care se propagă până la aorta descendentă; tipul II implică doar aorta ascendentă, și tipul III, care implică doar aorta descendentă. Clasificarea Stanford are doar două categorii: tipul A, care implică aorta ascendentă, și tipul B, care implică doar aorta descendentă. Factorii de risc pentru apariția disecției de aortă sunt: hipertensiunea arterială sistemică (70%), sindromul Marfan, aortita inflamatorie, anomalii valvulare congenitale, coarctația de aortă și traumatismele. Disecția de aortă este o urgență medicală, cu o mortalitate intraspitalicească ridicată din cauza ruperii aortei, a tamponadei pericardice sau a ischemiei viscerale. Disecția de aortă ascendentă are rata cea mai crescută de mortalitate, cercetările demonstrând că tratamentul medical singur la o astfel de afecțiune determină o mortalitate > 50% (P. G. Hagan et al., *JAMA* 283:897, 2000). Cea mai mare mortalitate apare precoce după prezentarea la medic, fiind de 1-2% pe oră după debutul simptomelor (C. A. Nienaber, K. A. Eagle, *Circulation* 108:628, 2003). Din cauza mortalității crescute asociate, sunt esențiale evaluarea și tratamentul agresiv cu intervenție chirurgicală imediată. Ecocardiograma transesofagiană are o sensibilitate de 80% în diagnosticul disecției de aortă ascendentă, oferind, de asemenea, informații despre funcția valvulară și despre prezența tamponadei pericardice. CT-angiografia și RMN-ul au o sensibilitate > 90% în diagnosticul disecției de aortă. Decizia în ceea ce privește tipul de test imagistic care trebuie efectuat se bazează pe disponibilitatea rapidă a acestuia și pe stabilitatea hemodinamică a pacientului. Inițial, tratamentul disecției de aortă începe cu terapia medicamentoasă pentru a stabiliza pacientul și pentru a scădea tensiunea arterială. Acest lucru ar trebui să se producă în același timp cu consultația chirurgicală, pentru a planifica reparația definitivă. Prin terapie medicamentoasă antihipertensivă trebuie să se ajungă la o valoare a presiunii sistolice de 100-120 mmHg; de obicei, se folosește nitroprusiatul. În plus, se recomandă un beta-blocant pentru a reduce contractilitatea și frecvența cardiacă. Intervenția chirurgicală constă în excizia zonei afectate, îndepărtarea hematomului intramural și plasarea unei grefe pentru a înlocui porțiunea excizată. În unele cazuri este necesară înlocuirea întregii rădăcini a aortei și a valvei aortice atunci când este afectată valva aortică. În cazul disecției aortice acute cu leziuni coronariene asociate, se asociază și bypassul aortocoronarian. Dacă se intervine chirurgical prompt, mortalitatea în cazul disecției de aortă ascendentă este de aproximativ 15-25%.

11. Răspunsul este D.

(Cap. 11) Pe traseul ECG se observă segment ST scurt, mai evident în V_2, V_3, V_4 și V_5. Hipercalcemia, prin scurtarea duratei repolarizării, reduce timpul total de depolarizare; acest lucru se manifestă electrocardiografic printr-un interval QT scurtat. În acest scenariu, hipercalcemia este cauzată de rabdomioliză și de insuficiența renală. Fluidele și diureticele de ansă reprezintă tratamentul adecvat pentru hipercalcemie. Hemodializa este rareori indicată; se recomandă în hiperkaliemia semnificativă, care poate, de asemenea, să apară după rabdomioliză, manifestată prin aspectul de „cort" al undei T sau lărgirea complexelor QRS. Manifestările ECG clasice de embolie pulmonară (pattern S_1, Q_3, T_3) sunt rare la pacienții cu embolie pulmonară (EP), dar pot fi observate în EP masivă. Nu există semne de ischemie miocardică pe acest ECG, ceea ce face inutilă efectuarea unei cateterizări cardiace și a unui ECG cu 18 derivații.

12. Răspunsul este B.

(*Cap. 30 și 31*) Acest pacient îndeplinește criteriile pentru sindromul metabolic. Pacienții cu diabet zaharat tip 2 și profil lipidic anormal prezintă rezistență la insulină și o creștere marcată a riscului cardiovascular. La acești pacienți, LDL-colesterolul poate să nu fie crescut semnificativ, dar particulele sunt mici și dense. Se pare că aceste mici particule de LDL-colesterol sunt mai aterogenice decât particulele normale de LDL-colesterol. Pacienții cu sindrom metabolic au un nivel scăzut de HDL-colesterol. Nivelul seric crescut de endotelină contribuie la apariția hipertensiunii arteriale, iar nivelul crescut al homocisteinei este un factor de risc cardiovascular. (Vezi Tabelul 30-3.)

13. Răspunsul este A.

(*Cap. 9 și 25*) Rezultatele evaluării acestui pacient sunt în concordanță cu diagnosticul de disfuncție valvulară din cauza endocarditei infecțioase. Prezența unui puls puternic și a suflului diastolic care se aude cel mai bine parasternal stâng sugerează insuficiența aortică. În figura 9.2., C, se observă pulsul bisferiens tipic, care este caracteristic

insuficienței aortice; acesta este caracterizat prin două unde distincte înregistrate în sistolă. Pulsul inițial reprezintă creșterea rapidă și puternică a amplitudinii pulsului, care determină primul maxim sistolic – undă directă. Urmează scăderea de scurtă durată a presiunii din cauza diminuării mezodiastolice bruște a ratei de ejecție în momentul instalării obstrucției maxime. Această reducere a presiunii este urmată de o undă pozitivă mai puțin amplă și cu pantă mai mică (undă reflectată), produsă de continuarea ejecției ventriculare și revenirea undei de presiune de la periferie.

Endocardita infecțioasă determină lezarea valvulară, ceea ce duce la insuficiență valvulară. Dintre celelalte opțiuni, atât insuficiența mitrală, cât și cea tricuspidiană (varianta E) sunt însoțite de un suflu sistolic, nu diastolic. Poate apărea un puls hiperkinetic, în special dacă aceste afecțiuni se asociază cu febră și septicemie. În cazul prezenței pulsului hiperkinetic, incizura dicrotă este mai pronunțată, așa cum se vede în cadranul E al figurii. Stenoza mitrală determină un suflu diastolic, dar nu este o afecțiune care se asociază frecvent cu endocardita infecțioasă, cu excepția cazului în care stenoza valvulară subiacentă a fost prezentă înainte de dobândirea infecției. Nu se asociază cu pulsul bisferiens. Stenoza aortică se asociază cu puls parvus et tardus, cu atingerea întârziată a amplitudinii maxime a pulsului carotidian (cadranul B din figură). Stenoza aortică este însoțită de un suflu sistolic aspru, crescendo-descrescendo.

14. Răspunsul este B.
(*Cap. 22*) Diagnosticul acestui pacient este de tamponadă pericardică. La examinare, pacienții prezintă zgomote cardiace asurzite și puls paradoxal; venele jugulare sunt destinse și se observă în mod tipic un *x* proeminent descendent și absența *y* descendent, spre deosebire de pacienții cu pericardită constrictivă. În plus, semnul Kussmaul este absent în tamponadă, dar prezent în pericardita constrictivă. Electrocardiograma este normală sau se evidențiază un voltaj redus. Rareori, poate fi prezentă alternanța electrică. Manifestările ecocardiografice tipice arată colaps atrial drept și ventricular drept diastolic. Cateterizarea cardiacă va arăta egalizarea presiunilor diastolice în camerele cordului. Prin urmare, presiunea capilară pulmonară blocată va fi egală cu presiunea arterială pulmonară diastolică, și deci egală cu presiunea atrială dreaptă. Aceste caracteristici ale cateterismului sunt, de asemenea, prezente și la pacienții cu pericardită constrictivă.

15. Răspunsul este A.
(*Cap. 33*) Blocantele canalelor de calciu sunt vasodilatatoare coronariene puternice, care reduc, de asemenea, nevoia miocardică de oxigen, contractilitatea și tensiunea arterială. Aceste medicamente sunt indicate în tratamentul anginei pectorale stabile atunci când beta-blocantele sunt ineficiente sau prost tolerate. Efectele lor secundare sunt: hipotensiunea arterială, tulburările de conducere și tendința la exacerbarea insuficienței cardiace din cauza efectului inotrop negativ. În general, verapamilul nu trebuie asociat cu beta-blocantele din cauza efectului combinat asupra frecvenței și a contractilității cardiace. Diltiazemul nu se folosește la pacienții care iau beta-blocante și prezintă tulburări de conducere și o fracție de ejecție mică. Nifedipinul cu eliberare rapidă și alte dihidropiridine cu acțiune de scurtă durată trebuie evitate din cauza riscului crescut de precipitare a infarctului miocardic. Amlodipina și alte dihidropiridine de generația a doua produc dilatația arterelor coronare și scad tensiunea arterială. Asociată cu beta-blocantele, care reduc frecvența și contractilitatea cardiacă, amlodipina are un efect favorabil în tratarea anginei pectorale.

16. Răspunsul este A.
(*Cap. 25*) Profilaxia endocarditei infecțioase în cazul unei intervenții chirurgicale se face ținând seama de natura leziunii cardiace și de riscul procedurii. Leziunile cardiace cu risc înalt includ: protezare valvulară, istoric de endocardită bacteriană, boală cardiacă congenitală cianotică, canal arterial deschis, coarctația de aortă și șunt chirurgical port sistemic. Pacienții cu risc moderat sunt cei suferind de malformații cardiace congenitale, altele în afară de cele citate cu risc înalt sau scăzut, disfuncțiile dobândite ale valvei aortice sau ale valvei mitrale, cardiomiopatia hipertrofică cu hipertrofie septală asimetrică și prolaps de valvă mitrală cu îngroșare valvulară sau regurgitație. Leziunile cu risc scăzut sunt: defect septal atrial secund izolat, intervenție chirurgicală pentru defect septal atrial secund izolat, canal arterial deschis, bypass coronarian anterior efectuat, prolaps de valvă mitrală fără regurgitație sau îngroșare valvulară, istoric de reumatism articular acut fără disfuncție valvulară și pacemaker cardiac sau defibrilator cardiac implantabil. Această pacientă se încadrează în categoria de risc moderat. Procedura care urmează să i se efectueze este o dilatație esofagiană, care, ca și intervențiile stomatologice, necesită profilaxie în cazul pacienților din grupul celor cu risc moderat până la risc crescut. Indicația standard este pentru amoxicilină 2 g p.o. cu o oră înainte de procedură, dar această pacientă este alergică la penicilină. Alternativele acceptabile sunt: claritromicină 500 mg p.o. cu o oră înainte de procedură, clindamicină 600 mg p.o. cu o oră înainte de procedură sau cefalexin 2 g p.o. cu o oră înainte de procedură dacă pacienta tolerează cefalosporinele.

17. Răspunsul este D.
(*Cap. 34*) Prinzmetall și colaboratorii săi au descris un sindrom anginos care apare la repaus, nu la efort, asociat cu supradenivelarea tranzitorie a segmentului ST. Cauza este un spasm al arterei coronare. De obicei, sunt prezente plăci coronariene proximale obstructive. Vasospasmul apare la maxim un centimetru de placa coronariană și se asociază cu supradenivelări de segment ST vizibile în electrocardiograma cu 12 derivații. Din cauza vasospasmului suplimentar, ingestia de apă rece poate agrava simptomele. Costocondrita sau tensiunea musculară poate determina aceeași durerea pacientului. Prin definiție,

angina Prinzmetall se asociază cu supradenivelarea de ST, nu cu subdenivelarea acestuia, în timpul crizei anginoase.

18. Răspunsul este C.
(*Cap. 27*) Acest pacient prezintă simptomatologia clasică pentru boala Chagas cronică cu cardiomiopatie. Boala Chagas, sau tripanosomiaza americană, este cauzată de infecția cu *Trypanosoma cruzi* și apare doar la populația de origine americană. De obicei, boala Chagas acută este o afecțiune ușoară. O mică parte dintre pacienții cu boală Chagas cronică prezintă boală gastrointestinală (megaesofag sau megacolon) sau cardiacă gravă. Acest diagnostic trebuie luat în considerare la o persoană din America Centrală sau America de Sud, cu o cardiomiopatie de acest grad, cu întârzieri de conducere (cel mai frecvent bloc de ramură dreaptă), și angiogramă normală. Formarea unui trombus sau a anevrismului apical este frecvent întâlnită și poate duce la embolizare sistemică, inclusiv la accident vascular cerebral. Deși tratamentul medicamentos pentru boala Chagas acută scade rata mortalității, rolul acestuia în boala Chagas cronică nu a fost demonstrat. Tratamentul spasmului coronarian și terapia de scădere agresivă a lipidelor nu au un rol clar în tratamentul bolii Chagas. Deoarece cardiomiopatia este considerată ireversibilă, transplantul cardiac este singura opțiune viabilă pentru a îmbunătăți funcția cardiacă. Prognosticul după transplantul de cord este favorabil, deoarece această formă cronică de boală Chagas se limitează de obicei doar la inimă. Există speranța ca multe dintre formele de miocardită virală acută sau cardiomiopatie de stres să poată fi tratate în curând.

19. Răspunsul este A.
(Cap. 20) Aceată pacientă prezintă clacment de deschidere a valvei mitrale, uruitură diastolică și semne de hipertensiune pulmonară, caracteristice stenozei mitrale (SM). Cauza cea mai frecventă este sechela carditei reumatice, simptomele stenozei apărând de obicei după 20 de ani de la debutul carditei. SM poate rămâne asimptomatică mulți ani, dar poate fi exacerbată de tahicardie, de creșterea presiunii de umplere a ventriculului stâng sau de reducerea debitului cardiac (de exemplu, febră, anemie, fibrilație atrială, sarcină sau tirotoxicoză). Din cauza presiunii crescute în atriul stâng și a dilatației concomitente a acestuia, pacienții au un risc crescut de fibrilație atrială, hipertensiune pulmonară și insuficiență ventriculară dreaptă. Tahicardia atrială multifocală este de obicei cauzată de bolile parenchimului pulmonar. Tahicardia de tract de ejecție de ventricul drept nu are legătură cu patologia valvulară și este frecventă la tineri și la femei. Pacienții suferind de SM nu prezintă disfuncție primară de ventricul stâng, deoarece ventriculul stâng este protejat de valva mitrală lezată. Ei pot prezenta hipertrofie și insuficiență ventriculară dreaptă. Blocul de ramură dreaptă nu are de obicei legătură cu SM.

20. Răspunsul este B.
(*Cap. 15*) Cu toate că disfuncția nodului sinoatrial apare cel mai frecvent la persoanele vârstnice, fără etiologie specifică identificată, unele stări patologice se asociază cu această disfuncție, de exemplu bolile infiltrative de tipul amiloidozei sau al sarcoidozei. În plus, bolile sistemice multiple se asociază cu bradicardia sinusală (de exemplu, hipotiroidia, boala hepatică gravă, hipoxemia, hipercapnia, acidemia și hipertensiunea arterială acută). În sfârșit, bolile infecțioase grave se asociază clasic cu bradicardia sinusală, în special febra tifoidă și bruceloza. Leptospiroza nu se asociază cu bradicardia sinusală.

21. Răspunsul este E.
(*Cap. 19*) Boala cardiacă congenitală (BCC) afectează aproximativ 1% dintre toți nou-născuții vii, mai mult de 85% supraviețuind până în perioada de adult. În prezent în SUA există mai mulți adulți decât copii cu BCC, mulți dintre ei neștiind că au BCC până apar complicațiile. Hipertensiunea pulmonară poate apărea la indivizii cu șunt stânga-dreapta semnificativ, ca defectul septal atrial nediagnosticat. Hipertensiunea pulmonară este rezultatul creșterii fluxului de sânge în patul vascular pulmonar, ducând la obliterarea acestuia. Odată cu dezvoltarea hipertensiunii pulmonare semnificative, poate apărea sindromul Eisenmenger. Pacienții pot prezenta cianoză. Eritrocitoza cauzată de hipoxemia cronică este o trăsătură comună a bolii cardiace congenitale cianotice cu hematocrit de maxim 65-70%. Totuși, simptomele de hipervâscozitatea apar rar, flebotomia nefiind necesară adeseori. Riscul de endocardită infecțioasă este crescut la pacienții cu BCC; de aceea, antibioticoprofilaxia este obligatorie la toți apcienții cu BCC care urmează să fie supuși unui tratament chirurgical. Accidentul vascular cerebral este frecvent la copiii cu vârsta < 4 ani, dar este rar la adulți, cu excepția cazurilor de utilizare inadecvată a medicamentelor anticoagulante, de fibrilație atrială concomitentă sau de endocardită infecțioasă.

22. Răspunsul este A.
(*Cap. 11*) Hiperkaliemia determină depolarizarea parțială a celulelor cardiace, ceea ce duce la încetinirea depolarizării, ca și la reducerea duratei repolarizării. Undele T devin ascuțite, complexele RS se lărgesc și pot fuziona cu unda T, dând aspectul unei unde sinusoidale, iar unda P se micșorează sau dispare. Unde U proeminente se asociază cu hipokaliemia, iar prelungirea segmentului ST este caracteristică hipocalcemiei.

23. Răspunsul este B.
(Cap. 20) Intervalul dintre închiderea valvei aortice (A_2) și clacmentul de deschidere din stenoza mitrală este invers proporțional cu severitatea stenozei mitrale. În stenoza mitrală gravă, presiunea din atriul stâng este crescută. La un pacient cu presiune atrială stângă crescută, valva mitrală se deschide imediat după închiderea valvei aortice

(A_2), din cauza gradientului de presiune relativ scăzut în protodiastolă la nivelul valvei mitrale. Dacă presiunea în atriul stâng scade și mai mult, ar dura mai mult până când gradientul de presiune de la nivelul valvei mitrale să deschidă valva. Un interval scurt între A_2 și clacmentul de deschidere indică o presiune atrială stângă crescută. Fibrilația atrială, congestia pulmonară vasculară, hipertensiunea pulmonară și insuficiența ventriculară dreaptă (jugulare turgescente, ficat pulsatil, edeme periferice) sunt sechele potențiale ale stenozei mitrale grave.

24. Răspunsul este A.

(*Cap. 37*) Hipertensiunea arterială esențială reprezintă 92-94% dintre cazurile de hipertensiune arterială în populația generală, iar în cele mai multe cazuri screeningul pentru cauze secundare de hipertensiune nu este eficient din punct de vedere al costurilor. Debutul brusc al unei hipertensiuni arteriale grave sau vârsta pacientului la debutul hipertensiunii arteriale < 35 de ani sau > 55 de ani reprezintă motive pentru o evaluare promptă a hipertensiunii renovasculare. De asemenea, pacienții trebuie evaluați pentru o cauză secundară, dacă anterior au prezentat tensiune arterială bine controlată, dar care în momentul de față este din ce în ce mai greu de controlat (poate indica instalarea bolii renovasculare). În scenariul prezentat la întrebarea 24, (B) trebuie să semnaleze îngrijorarea pentru debutul în stadiul de adult al bolii renale polichistice, iar (E) descrie o femeie cu o posibilă boală Cushing. Alte cauze ale hipertensiunii arteriale secundare includ: feocromocitomul, hiperaldosteronismul primar, inducere medicamentoasă și vasculitele.

25. Răspunsul este A.

(*Cap. 15*) Dintre pacienții cu disfuncție de nod sinoatrial, o treime va dezvolta tahicardie supraventriculară, de obicei fibrilație atrială sau flutter atrial. Pacienții cu varianta tahicardie-bradicardie a sindromului de sinus bolnav au risc crescut de tromboembolie. Cei cu riscul cel mai crescut sunt cei cu vârsta > 65 de ani, accident vascular cerebral în antecedentele personale, boală cardiacă valvulară, disfuncție ventriculară stângă sau hipertrofie atrială. Acești pacienți trebuie tratați cu anticoagulante. Nu există motive să se oprească administrarea de dipiridamol atâta timp cât nu au apărut efecte secundare, iar absența anginei pectorale argumentează împotriva efectuării cateterizării cardiace.

26. Răspunsul este C.

(*Cap. 22*) Tamponada cardiacă apare când se acumulează lichid în spațiul pericardic, determinând creșterea presiunilor intracardiace, limitarea umplerii ventriculare și, în consecință, reducerea debitului cardiac. Cauzele cele mai frecvente ale tamponadei cardiace sunt: boala neoplazică, insuficiența renală și pericardita acută idiopatică. Volumul de lichid necesar pentru a produce această afecțiune variază mult, în funcție de viteza cu care se acumulează. Acumularea rapidă a 200 ml de lichid în pericard duce la instalarea tamponadei cardiace. Dacă lichidul se acumulează lent, pot fi necesari peste 2 000 ml pentru a produce tamponadă. Dacă nu este recunoscută și tratată prompt, tamponada cardiacă poate fi rapid fatală. Manifestările clinice ale acestei afecțiuni sunt: hipotensiunea arterială, estomparea zgomotelor cardiace și distensia venelor jugulare cu o pantă x accentuate, dar fără y descendent. Aceste simptome sunt cunoscute sub numele de triada lui Beck. Dacă lichidul se acumulează lent în pericard, simptomele sunt cele de insuficiență cardiacă, mai ales dispnee și ortopnee. Pulsul paradoxal este frecvent întâlnit în tamponada cardiacă. În mod normal, presiunea sângelui scade în inspirație, din cauza creșterii fluxului sangvin în ventriculul drept, cu deplasarea septului interventricular spre stânga, scăzând umplerea ventriculară stângă și debitul cardiac. Această scădere a presiunii sangvine determină o scădere a presiunii arteriale sistolice cu ≤ 10 mmHg la indivizii sănătoși, dar cu mult mai mult în caz de tamponadă cardiacă. Pe electrocardiogramă se poate observa alternanța electrică. Ecocardiograma este, de cele mai multe ori, diagnostică, arătând revărsatul pericardic mare, cu colapsul ventriculului drept în diastolă. Cateterizarea cardiacă dreaptă demonstrează egalizarea presiunilor în toate camerele cordului, în opțiunea C, când presiunea din atriul drept, presiunea diastolică a ventriculului drept, presiunea diastolică din artera pulmonară și presiunea capilară pulmonară blocată sunt egale. Opțiunea A la cateterizarea cardiacă dreaptă este normală. Opțiunea B este văzută în insuficiența cardiacă, iar opțiunea C în hipertensiunea pulmonară.

27. Răspunsul este C.

(*Cap. 11*) Traseul ECG se caracterizează prin deviație axială dreaptă ușoară și voltaj scăzut, caracteristice pentru emfizem când toracele este plin cu aer, iar diafragmul aplatizat trage de cord inferior și vertical. O leziune acută a sistemului nervos central, cum este hemoragia subarahnoidiană, poate determina prelungirea QT cu unde T inversate, lărgite și adânci. Hiperkaliemia poate determina unde T ascuțite, îngustate sau complexe QRS lărgite. Pacienții cu cardiomiopatie hipertrofică prezintă hipertrofie ventriculară stângă și unde Q lărgite, adânci.

28. Răspunsul este D.

(*Cap. 11*) Pe acest traseu ECG se evidențiază triada: interval PR scurt, QRS lărgit și unde delta (se văd cel mai bine în derivațiile I, II și V_5), caracteristice sindromului Wolff-Parkinson-White (WPW). Pacienții cu sindrom WPW sunt de obicei asimptomatici, triada clasică fiind descoperită întâmplător pe ECG. Simptomele, când apar, sunt cauzate de conducerea pe o cale accesorie și includ: tahipalpitații, stare de confuzie, sincopă, colaps cardiopulmonar și moarte subită de origine cardiacă. Tulburările care pun viața în pericol sunt de obicei cauzate de apariția fibrilației atriale sau a flutterului atrial cu conducere 1:1, ambele putând precipita fibrilația ventriculară.

29. Răspunsul este C.

(*Cap. 10*) Cauzele apariției unui suflu holosistolic sunt: insuficiența mitrală, insuficiența tricuspidiană și defectele septului interventricular. Semnul Carvallo descrie creșterea în intensitate a suflului de insuficiență tricuspidiană în inspirație, din cauza creșterii întoarcerii venoase în inspirație cu scăderea presiunii pleurale. Efectul Gallavardin apare când suflul din stenoza aortică este transmis la apex (și devine înalt), la fel ca suflul auzit în insuficiența mitrală. Suflul Austin-Flint este un suflu mezodiastolic cu caracter de uruitură, care apare în insuficiența aortică. Suflul de insuficiență mitrală cronică nu se agravează în inspirație.Defectele septale atriale produc un suflu mezosistolic parasternal stâng în partea superioară, cu dedublare fixă de S_2. Nu există variații respiratorii.

30. Răspunsul este E.

(*Cap. 16*) Pacienții cu sindrom Wolff-Parkinson-White sunt predispuși la apariția a două tipuri majore de tahiaritmii atriale: una care seamănă cu tahicardia paroxistică supraventriculară (TPS) cu reintrare și care implică nodul atrioventricular în conducerea anterogradă și tract de bypass în conducerea retrogradă. Acest tip de tahicardie are complexe QRS îngustate și se tratează asemănător cu alte forme de TPS. Alt tip, mai periculos (prezent la pacientul descris aici) este fibrilația atrială, care de obicei este condusă anterograd prin tractul de bypass și care prezintă complexe QRS lărgite. Frecvența ventriculară este destul de rapidă, putând apărea colapsul cardiovascular sau fibrilația ventriculară. Tratamentul este reprezentat de cardioversia electrică, deși chinidina poate încetini conducerea prin tractul de bypass.Verapamilul și propranololul au efect redus pe tractul de bypass și pot depresa și mai mult funcția ventriculară, care deja este compromisă de frecvența rapidă. Digoxinul poate accelera conducerea prin tractul de bypass, ducând la fibrilație ventriculară.

31. Răspunsul este A.

(*Cap. 39*) Boala arterială periferică afectează 5-8% dintre americani, cu creșterea incidenței odată cu înaintarea în vârstă. Peste vârsta de 65 de ani, incidența acestei boli variază între 12 și 20%. Primul simptom este claudicația. Așa cum descrie acest pacient, claudicația apare la mers și este adesea descrisă ca o crampă până la o durere intensă, care se ameliorează la repaus. La examenul fizic, pacienții suferind de boală arterială periferică prezintă diminuarea pulsului periferic, întârzierea reumplerii capilare și căderea părului la nivelul extremităților. Tegumentele sunt subțiate și reci la atingere. În boala arterială periferică gravă, durerea în extremități apare și în repaus. Diagnosticul de boală arterială periferică este sugerat de aceste manifestări și trebuie demonstrat prin determinarea indicelui gleznă-braț, deoarece examenul fizic singur este insuficient pentru diagnosticarea acestei boli. Deși lipsa pulsului la palpare sugerează o ischemie gravă, nu este un semn diagnostic. Pentru a obține indicele gleznă-braț, se măsoară tensiunea arterială la membrul superior și la cel inferior. Poate fi utilizat pulsul la dorsala piciorului sau la tibiala posterioară. Acest indice se calculează împărțind presiunea sistolică la gambă la presiunea sistolică la nivelul brațului. Un indice în repaus < 0,9 este anormal, dar ischemia critică cu durere de repaus nu apare până la un indice < 0,3. La persoanele cu vase sangvine cu calcificări, acest indice poate fi anormal de crescut (> 1,2) când este prezentă boala arterială periferică. În această situație, trebuie luate în considerare presiunea la degete pentru a determina indicele gleznă-braț sau folosirea tehnicilor imagistice (RMN sau arteriografie). Edemul la extremitățile inferioare este sugestiv pentru insuficiența cardiacă congestivă, nu pentru boala arterială periferică.

32 și 33. Răspunsul este C și A.

(*Cap. 19*) Acest pacient are coarctație de aortă, cu hipertensiune marcată proximal de leziune. Cel mai frecvent, îngustarea apare distal de originea arterei subclaviculare stângi, explicând presiunile egale în brațe și scăderea presiunii la membrele inferioare. Coarctația reprezintă aproximativ 7% dintre bolile cardiace congenitale, apărând de două ori mai frecvent la bărbați față de femei, și se asociază cu disgenezie gonadală și valve aortice bicuspide. Adulții prezintă hipertensiune arterială, manifestări ale hipertensiunii în jumătatea superioară a corpului (cefalee, epistaxis) sau claudicație la membrele inferioare. Examenul fizic evidențiază diminuarea și/sau întârzierea pulsului la extremitățile inferioare, vase colaterale lărgite în jumătatea superioară a corpului sau reducerea dezvoltării membrelor inferioare. Examenul cardiac poate evidenția semne de hipertrofie ventriculară stângă: absența suflurilor, suflu mezosistolic la nivelul toracelui anterior și posterior sau un suflu sistolic cu valva bicuspidă. Ecocardiografia transtoracică (suprasternală/parasternală) sau transesofagiană, CT cu contrast sau RMN toracic, ca și cateterizarea cardiacă pot pune diagnosticul. RMN-ul capului nu este util în diagnostic. Aspectul clinic nu este sugestiv pentru stenoza de arteră renală, feocromocitom, carcinoid sau sindrom Cushing.

34. Răspunsul este D.

(*Cap. 16*) Pacienta este o femeie tânără, care nu suferă de o boală cardiacă. La această categorie de persoane, contracțiile ventriculare premature (PVC) nu necesită un tratament specific. La pacienții cu simptome cum sunt palpitațiile, terapia inițială este de liniștire a pacientului; dacă nu se obțin rezultate, se poate administra un beta-blocant, în special la pacienții cu simptome mai evidente în situațiile de stres sau la cei cu hipertiroidie. Chiar și în cazul pacienților cu infarct de miocard și PVC nu s-a dovedit benefică administrarea de antiaritmice cu scopul de a scădea frecvența extrasistolelor. Studii precum CAST, în care s-a comparat supresia ectopiei cu encainidă, flecainidă, moricizin sau placebo, au arătat că

mortalitatea a fost crescută în cazul tuturor celor trei grupe de medicamente în comparație cu placebo, pe parcursul a doi ani. Astfel, a devenit evident că reducerea PVC nu poate fi folosită ca obiectiv surogat pentru scăderea riscului de moarte subită de origine cardiacă.

35. Răspunsul este E.
(*Cap. 11*) În general, în derivația aVR există o deflexie negativă, căci vectorul primar pentru depolarizarea ventriculară este direcționat în jos și la distanță de această derivație. De aceea, în cazul hipertrofiei ventriculare stângi, deflexia negativă, sau unda S, ar fi de așteptat să fie mai mare fără un efect asupra undei R. Există mai multe criterii ECG de diagnostic al hipertrofiei ventriculare stângi (vezi fig. 11-9).

36. Răspunsul este D.
(*Cap. 15*) Sindromul de pacemaker este cauzat de distrugerea sincronismului AV. Simptomele sunt similare cu cele descrise în cazul nostru, dar pot include și pulsații neplăcute în zona gâtului și a toracelui, stare de confuzie, dispnee de efort, amețeli și sincopă. Semnele la examinarea fizică sugerează insuficiența cardiacă congestivă. Managementul implică modificarea modului de stimulare pentru a restaura sincronismul AV. Boala Lyme nu crește riscul de boală coronariană. Pe ECG se văd doar modificări de stimulare ventriculară, care nu sunt sugestive pentru ischemie. Psihoza de terapie intensivă este o cauză de delir la pacienții care stau o perioadă lungă în acest serviciu. Sindromul Twiddler de pacemaker apare atunci când generatorul de impulsuri al pacemakerului se rotește în buzunarul subcutanat, ducând la dislocarea firelor și oprirea stimulării ventriculare. Sindromul Kearne-Sayer este un sindrom rar, cauzat de ADN mitocondrial anormal în mușchi, care se manifestă prin întârzierea conducerii cardiace.

37. Răspunsul este B.
(*Cap. 11*) Electrocardiograma arată semnele unui IM anterolateral vechi. Având în vedere istoricul pacientului și faptul că supradenivelările segmentului ST în derivațiile aV_1 și V_2-V_4 sunt neschimbate față de ECG-ul anterior, diagnosticul este anevrism de ventricul stâng. Examenul ecocardiografic transtoracic trebuie efectuat pentru a evalua severitatea, ca și prezența trombușilor intraventriculari. Prezența trombușilor în ventriculul stâng ar justifica discuția despre complicațiile embolice și aritmogene. Radiografia toracică ar putea arăta hipertrofie cardiacă, dar nu este specifică pentru patologia pacientului. Cum simptomele pacientului pot fi un indiciu al unei probleme mai grave (adică trombuși în ventriculul stâng), nu se recomandă control peste câteva luni. Deoarece pacientul nu prezintă durere toracică, iar ECG este stabil, nu se recomandă nici cateterizarea, nici tromboliza.

38. Răspunsul este E.
(*Cap. 38*) Mecanismele de producere a anevrismului de aortă sunt numeroase, majoritatea asociindu-se cu ateroscleroza. Factorii de risc pentru ateroscleroză (hipertensiunea arterială, hipercolesterolemia etc.) sunt și factorii de risc pentru formarea anevrismului de aortă. Nu se cunoaște dacă ateroscleroza este cauza primară sau rezultatul acelorași mecanisme fiziopatologice care duc la dilatație. Alte etiologii includ cauze congenitale, sindromul Marfan și sindromul Ehlers-Danlos fiind cele mai frecvente. Există, de asemenea, o asociere cu osteogenesis imperfecta. Sindromul Turner se asociază cu coarctația de aortă. Repararea coarctației predispune la dilatație și formare ulterioară de anevrism. Sindromul Klinefelter nu se asociază cu anevrismul de aortă. Cauzele infecțioase cronice includ: sifilisul și anevrismul micotic din endocardita bacteriană. De asemenea, bolile inflamatorii, cum sunt arterita Takayasu, arterita cu celule gigantice și spondiloartropatiile seronegative, se asociază cu anevrismul.

39. Răspunsul este D.
(*Cap. 34*) Cu toate că troponina este un biomarker utilizat frecvent pentru detectarea necrozei miocardului în cazul unui infarct de miocard, ea se poate asocia cu numeroase entități clinice, cum sunt: embolia, miocardita și insuficiența cardiac congestivă. Creșterea nivelului troponinei nu este cauzată de pneumonie în absența necrozei miocardice.

40. Răspunsul este E.
(*Cap. 11*) Traseul ECG arată aritmie sinusală respiratorie. Pacemakerul sinusal este încetinit la începutul traseului, se accelerează în inspirație la mijlocul traseului și apoi încetinește din nou în timpul expirației. În fibrilația atrială nu apar unde P decelabile, iar frecvența este neregulată. În blocul cardiac complet, complexele QRS sunt mai largi decât în mod normal, iar intervalul R-R este regulat; variabilitatea acestui interval exclude blocul cardiac complet. Nu există unde P blocate pe acest traseu pentru a sugera blocul AV tip 2. În aritmia sinusală ventriculofazică sau în aritmia sinusală idioventriculară, există bloc AV 2:1, cu două intervale P-P distincte, care par să alterneze cu complexele QRS.

41. Răspunsul este A.
(*Cap. 15*) Bradicardia în cazul acestui pacient poate determina alterarea statusului mintal, dar, de asemenea, el este hipoxic din cauza infecției pulmonare active. Este indicată corectarea etiologiilor reversibile din moment ce organismul lui este capabil încă să genereze suficientă presiune sangvină pentru a perfuza organele vitale. Deși infarctul miocardic cauzat de boala arterei coronare drepte poate determina bradicardie sinusală, nu există indicații că acest pacient are un alt proces patologic în afara infecției pulmonare. Glucagonul se opune efectelor bradicardizante ale beta-blocantelor. Stimularea transvenoasă temporară

nu este indicată, deoarece pacientul este bine perfuzat, iar etiologiile reversibile pot fi corectate încă.

42. Răspunsul este B.

(*Cap. 40*) În algoritmul de diagnostic pentru hipertensiunea pulmonară, cateterizarea cordului drept este importantă pentru a demonstra prezența și gradul afecțiunii. Presiunea sistolică în ventriculul drept (RVSP) la ecocardiografie oferă o estimare a presiunilor arteriale pulmonare, dar determinarea exactă a RVSP se bazează pe prezența insuficienței tricuspidiene și pe calitatea bună a ecocardiografiei. La această pacientă, din cauza obezității, nu se poate realiza o ecocardiografie în condiții bune și, de aceea, cateterizarea cardiacă dreaptă este esențială pentru demonstrarea hipertensiunii pulmonare, ca și pentru aflarea cauzei. Cateterizarea cordului drept arată o presiune arterială crescută, presiune telediastolică în ventriculul stâng crescută (presiune capilară pulmonară blocată) și presiune arterială pulmonară crescută. În prezența unui debit cardiac normal și a fracției de ejecție ventriculare stângi crescute, diagnosticul este de insuficiență cardiacă diastolică. Insuficiența cardiacă sistolică se asociază cu indici similari de cateterizare cardiacă dreaptă, dar funcția ventriculului stâng este redusă. Celelalte cauze listate ca opțiuni sunt cauze cunoscute de hipertensiune pulmonară, dar ele nu determină o creștere a presiunii telediastolice în ventriculul stâng. Apneea obstructivă de somn se asociază, de obicei, doar cu o ușoară creștere a presiunii în artera pulmonară. Indicele de masă corporală al acestei paciente indică un risc crescut pentru apneea obstructivă de somn, dar nu este responsabil pentru valorile obținute la cateterizarea cordului drept. Atât boala tromboembolică cronică, cât și hipertensiunea arterială pulmonară pot determina creșterea accentuată a presiunii arteriale pulmonare, dar presiunea în atriul stâng este normală.

43. Răspunsul este C.

(*Cap. 19; Brickner et al., 2000*) Șuntul stânga-dreapta apare în toate tipurile de defecte septale atriale și ventriculare, dar în general nu se însoțește de cianoză, în timp ce în șuntul larg dreapta-stânga, cianoza apare frecvent. Mărimea șuntului depinde de dimensiunile defectului, de proprietățile diastolice ale ambelor ventricule și de impedanța relativă a circulației pulmonare și sistemice. Defectele tip sinus venos apar în special în septul atrial, aproape de intrarea venei cave superioare sau mai jos de orificiul venei cave inferioare, și se pot asocia cu anomalii de conexiune a venei pulmonare inferioare drepte cu atriul drept. În cazul unei anomalii de origine a arterei coronare stângi din artera pulmonară, deoarece rezistența pulmonară scade imediat după naștere, perfuzia arterei coronare stângi încetează, iar direcția fluxului în vasele afectate se inversează. Dintre pacienții cu acest defect, 20% supraviețuiesc până în perioada de adultă din cauză că sângele care irigă miocardul circulă prin artera coronară dreaptă. În absența hipertensiunii pulmonare, sângele va circula din aortă în arterele pulmonare pe parcursul întregului ciclu cardiac, ceea ce duce la apariția unui suflu „continuu" parasternal stâng. În anomaliile de conexiune venoasă pulmonară totală, tot sângele venos se întoarce în atriul drept; prin urmare, este necesară comunicarea interatrială și șuntul dreapta-stânga cu cianoză este frecvent.

44. Răspunsul este C.

(*Cap. 20*) Suflul prezent la acest pacient este caracteristic pentru insuficiența aortică cronică. Acest suflu diastolic descrescendo, aspirativ, de tonalitate înaltă în spațiul trei intercostal stâng, este prezent de obicei, spre deosebire de al doilea suflu diastolic la apex, asemănător stenozei mitrale (suflul Austin Flint), care nu este întotdeauna prezent. Semnele periferice de insuficiență aortică cronică sunt: presiune lărgită a pulsului arterial și egalizarea presiunii telediastolice aortice și ventriculare. Pe măsură ce presiunea crește în ventriculul stâng, se dezvoltă hipertrofia ca mecanism compensator. Mărirea atriului stâng, dar nu și a celui drept, poate fi vizibilă pe ECG dacă există o insuficiență mitrală concomitentă. Unde Q inferioare pot apărea dacă este vorba de un infarct de miocard. Subdenivelarea segmentului ST apare în derivațiile laterale dacă există hipertrofie ventriculară stângă semnificativă. Voltajul scăzut pe ECG este caracteristic pentru boala pulmonară obstructivă, pericardita cu lichid și boala infiltrativă a miocardului. Supradenivelarea difuză a segmentului ST și subdenivelarea segmentului P-R apar în pericardite.

45. Răspunsul este B.

(*Cap. 16*) Diagnosticul diferențial între tahicardia supraventriculară cu conducere intraventriculară aberantă și tahicardia ventriculară este important, deoarece implicațiile clinice și tratamentul celor două aritmii sunt complet diferite. Totuși, prin definiție, tahicardia ventriculară se asociază cu disociația atrioventriculară. Undele *a* intermitente apar când atriile se contractă împotriva unei valve tricuspide închise, manifestându-se doar în cazul unei disociații atrioventriculare, dovedind astfel tahicardia ventriculară. Hipotensiunea arterială, ritmul neregulat și sincopa pot apărea atât în tahicardia ventriculară, cât și în tahicardia supraventriculară cu conducere intraventriculară aberantă.

46. Răspunsul este C.

(*Cap. 33*) Răspunsul segment ST ischemic în timpul efortului este definit în general ca subdenivelare orizontală sau descendentă a acestuia cu cel puțin un milimetru și cu durată > 0,08 secunde. Modificările ascendente ale segmentului ST, anomaliile undei T, tulburările de conducere și aritmiile ventriculare care apar în timpul efortului trebuie avute în vedere, dar nu reprezintă criterii de stabilire a diagnosticului. Scăderea presiunii sangvine sau eșecul creșterii acesteia, cu semne de ischemie la testul de efort, pot fi indicatori de diskinezie globală și boală cardiacă ischemică severă. Răspunsul normal la protocolul

de efort gradat este creșterea treptată a tensiunii arteriale. Hipertensiunea arterială izolată în timpul testului de stres, cu toată gravitatea ei, nu este un indicator pentru ischemia miocardică. Apariția anginei la un nivel de solicitare redus (adică înainte de finalizarea stadiului II al protocolului Bruce) sau depresia persistentă a segmentului S-T, care durează mai mult de 5 minute în perioada de recuperare, cresc specificitatea testului și indică un risc crescut de complicații ulterioare. Frecvența cardiacă țintă pentru testul de efort este ≥ 85% din frecvența maximală calculată în funcție de vârstă și gen.

47. Răspunsul este A.
(*Cap. 9*) Această pacientă prezintă semne și simptome caracteristice insuficienței cardiace congestive. Istoricul de tuberculoză îi crește riscul de pericardită constrictivă și, într-adevăr, CT toracic a arătat calcificările pericardice clasice din această afecțiune. Deoarece este relativ tânără și nu prezintă hipertrofia camerelor inimii și nici modificări ischemice pe electrocardiogramă, cardiomiopatia ischemică sau dilatativă este exclusă. Pericardita constrictivă are unele manifestări clinice sugestive, în special undă *y* rapidă și adâncă pe pulsograma jugulară, care reprezintă umplerea timpurie și rapidă a ventriculului drept în timpul protodiastolei. Alte manifestări care se pot asocia sunt: undă *x* rapidă și adâncă, zgomot pericardic similar zgomotului trei cardiac, ascită impresionantă, edeme și, uneori, semnul Kussmaul (creșterea presiunii venoase sistemice în inspirație). La pacienții cu cardiomiopatie hipertrofică poate fi palpat impulsul apical sistolic dublu. Un zgomot P_2 puternic, dedublat, sugerează hipertensiune pulmonară. Unde *a* gigantice apar în special în aritmiile care determină disociație atrioventriculară. Clicurile de deschidere sunt zgomote diastolice, scurte și ascuțite care se auscultă, de obicei, în stenoza mitrală.

48. Răspunsul este A.
(*Cap. 20*) Una dintre cauzele stenozei aortice la adult este calcificarea degenerativă congenitală a cuspelor aortice. Calcificarea degenerativă legată de vârstă este cauza cea mai frecventă a stenozei aortice (așa-numita stenoză aortică senilă). Dintre persoanele cu vârsta peste 65 de ani, aproximativ 30% prezintă semne de scleroză valvulară aortică: mulți prezintă suflu fără obstrucție, în timp ce 2% prezintă stenoză. Factorii de risc pentru stenoza aortică (dislipidemia, boli renale cronice, diabetul zaharat) coincid cu factorii de risc ai bolii coronariene aterosclerotice. Valvele afectate prezintă inflamație, depozite lipidice și calcificări. Totuși, nu s-a demonstrat că tratarea factorilor de risc precum dislipidemia ameliorează stenoza aortică severă. Nu există un tratament medical eficient pentru stenoza aortică. La pacienții tineri suferind de stenoză aortică, aparatul valvular aortic este bicuspid.

49. Răspunsul este B.
(*Cap. 16*) Fibrilația atrială se caracterizează prin activitate atrială dezorganizată, cu răspuns ventricular neregulat la această activitate. Apare staza sângelui în atrii, crescând riscul de accident cardioembolic. Au fost identificați mai mulți factori asociați cu creșterea riscului de accident vascular cerebral, precum diabetul zaharat, hipertensiunea arterială, vârsta > 65 de ani, boala cardiacă reumatică, accident vascular cerebral anterior sau accident ischemic tranzitor, insuficiența cardiacă congestivă etc.; ecocardiograma transesofagiană arată contrast echo spontan în atriul stâng, aterom atrial stâng și viteza apendajului atrial stâng > 20 cm/s. Hipercolesterolemia nu se asociază cu un risc crescut de accident vascular cerebral la pacienții cu fibrilație atrială.

50. Răspunsul este A.
(*Cap. 10*) Probabil că acest pacient a suferit o ruptură a mușchiului papilar, care duce la insuficiență mitrală acută. Alte situații în care poate apărea insuficiența mitrală acută includ: ruperea corzilor tendinoase în cazul bolii valvulare mitrale mixomatoase, endocardita bacteriană sau traumatismul de perete toracic. Regurgitația într-un atriu stâng de dimensiuni normale necompliant determină apariția unui suflu protosistolic descrescendo care se aude mai bine la apex. Aspectul descrescendo contrastează cu insuficiența mitrală cronică apărută din cauza creșterii rapide a presiunii în timpul sistolei în atriul stâng. Dar suflul din insuficiența mitrală cronică este holosistolic. Și ruperea septului ventricular produce un suflu holosistolic, dar acesta este asociat cu un tril sistolic parasternal stâng. Stenoza aortică severă și cardiomiopatia hipertrofică se manifestă cu un suflu mezosistolic.

51. Răspunsul este C.
(*Cap. 35*) Această pacientă a suferit un infarct ventricular drept. Combinația de manifestări pe care le prezintă (bradicardie, șoc cardiogenic, presiune arterială pulmonară și ventriculară stângă scăzute și presiune în atriul drept mult crescută) este caracteristică pentru insuficiența ventriculară dreaptă acută. Și un embol pulmonar poate cauza insuficiența ventriculară dreaptă, dar presiunea arterială pulmonară este de obicei crescută. Infarctul de ventricul drept se produce de obicei în cazul stenozării arterei coronare drepte; bradicardia este cauzată de ischemia sinusului sau a nodului AV. Apare supradenivelarea segmentului ST în derivațiile precordiale drepte. Stenoza arterei coronare stângi principale poate determina șoc cardiogenic, dar presiunea capilară pulmonară blocată este ridicată. Ulcerul duodenal perforat și anevrismul aortic rupt determină șoc hipovolemic cu presiunea capilară pulmonară blocată și atrială dreaptă scăzute. În general, în septicemia cu germeni Gram-negativi indicele cardiac este normal sau crescut, presiunile de umplere sunt normale, iar tensiunea arterială este scăzută.

52. Răspunsul este D.
(*Cap. 20*) Indicațiile intervenției chirurgicale în cazul insuficienței mitrale depind de funcția ventriculului

stâng, de dimensiunile ventriculare și de prezența sechelelor de insuficiență mitrală cronică. Experiența chirurgului și probabilitatea reușitei intervenției reprezintă de asemenea aspecte importante. Strategia de management pentru insuficiența mitrală cronică severă depinde de prezența simptomelor, de funcția și dimensiunile ventriculului stâng și de prezența factorilor agravanți (hipertensiunea pulmonară și fibrilația atrială). În cazul unei funcții ventriculare stângi foarte reduse (< 30% sau dimensiune telesistolică > 55 mm), riscul în cazul unei intervenții chirurgicale crește, recuperarea ventriculară stângă este adesea incompletă, iar supraviețuirea pe termen lung scade. Cu toate acestea, deși tratamentul medical este aproape ineficient în cazul acestor bolnavi, intervenția chirurgicală trebuie luată în considerație în cazul în care există o probabilitate mare de succes (> 90%). Dacă fracția de ejecție este cuprinsă între 30 și 60% și dimensiunea telediastolică ajunge la aproximativ 40 mm, intervenția chirurgicală este indicată chiar în cazul în care simptomele lipsesc, datorită rezultatelor excelente pe termen lung. Dacă funcția ventriculară stângă se deteriorează, se ajunge la remodelare ventriculară stângă ireversibilă. Hipertensiunea pulmonară și fibrilația atrială sunt important de luat în considerare ca markeri pentru agravarea insuficienței. Pentru pacienții asimptomatici la care funcția și dimensiunile ventriculului stâng sunt normale, prezența hipertensiunii pulmonare sau a fibrilației atriale nouinstalate, cu fracție de ejecție și dimensiuni telesistolice normale, are indicație clasa a II-a pentru intervenție chirurgicală de reparare a valvei mitrale.

53. Răspunsul este A.

(*Cap. 32*) Sindromul metabolic (după criteriile NCET: ATP III) este definit prin trei sau mai multe dintre următoarele criterii: obezitate centrală (bărbați > 102 cm; femei > 88 cm); hipertrigliceridemie (≥ 150 mg/dL sau pe medicație specifică); nivelul HDL-colesterolului scăzut ((bărbați < 40 mg/dL; femei < 50 mg/dL), hipertensiune arterială (sistolica ≥ 130 mmHg sau diastolica ≥ 85 mmHg, sau pe medicație specifică) și hiperglicemie (glicemie à jeun ≥ 100 mg/dL sau diagnostic anterior de diabet zaharat sau pe medicație specifică).The International Diabetes Foundation a emis, de asemenea, niște criterii de diferențiere. Pacienții care suferă de sindrom metabolic au risc mai mare de boală cardiovasculară aterosclerotică, diabet zaharat tip 2, boală vasculară periferică, apnee obstructivă de somn și sindromul ovarelor polichistice. Prezența unuia dintre criterii trebuie să determine rapid pe clinician să caute alte criterii și să trateze bolile respective dacă este necesar.

54. Răspunsul este C.

(*Cap. 21*) Cardiomiopatia peripartum apare în ultimul trimestru de sarcină sau în primele șase luni după naștere. Cauza este necunoscută, iar mortalitatea înaltă (25-50%). Factorii de risc pentru apariția acestei boli sunt: originea africană, vârsta > 30 de ani și multiparitatea. Este importantă consilierea pacientelor cu cardiomiopatie peripartum care vor să ramână gravide în viitor, deoarece are impact direct asupra mortalității fetale și materne. Femeia a cărei funcție ventriculară nu a revenit la normal este avertizată asupra unei sarcini ulterioare, întrucât mortalitatea poate ajunge la 50% la o sarcină ulterioară la această categorie populațională. Nu s-a dovedit că sexul copilului, vârsta maternă sau fracția de ejecție la nivel minim se asociază cu evenimente viitoare. Originea africană este un factor de risc pentru cardiomiopatia peripartum, dar riscul subiacent de deces depinde de rezolvarea primului episod.

55. Răspunsul este B.

(*Cap. 21*) La pacienții cu cardiomiopatie dilatativă pot fi găsite hipertrofie cardiacă de grade diferite și manifestări de congestie, în funcție de cronicitatea bolii. În dilatația ventriculară stângă gravă, presiunea venoasă jugulară este crescută, apar sufluri de insuficiență mitrală și tricuspidiană și se pot auzi zgomotele cardiace trei sau patru. Din cauza debitului cardiac scăzut, rezistența vasculară sistemică crește și, odată cu aceasta, presiunea diastolică. Presiunea sistolică poate scădea ca rezultat al scăderii debitului cardiac, ducând la îngustarea presiunii pulsului. Bolile în care S_2 lipsește sunt: stenoza aortică severă și insuficiența aortică severă, cazuri în care suflul de insuficiență este mai puternic decât S_2. Dedublarea paradoxală apare când P_2 și A_2 devin mai apropiate în inspirație și apare la pacienții cu bloc de ramură stângă. Pulsul bisferiens (puls cu dublu impuls) este detectat în mod clasic când există insuficiență aortică asociată cu stenoza aortică, dar poate apărea și în insuficiența aortică izolată, dar severă, și în cardiomiopatia obstructivă hipertrofică.

56. Răspunsul este D.

(*Cap. 30*) Inhibitorii de HMG-CoA reductază („statinele") reduc în mod clar evenimentele cardiovasculare la pacienții cu ateroscleroză. Mecanismul pare mult mai complex decât simpla scădere a nivelului colesterolului LDL seric. Medicamentele care scad nivelul lipidelor nu par să producă regresia leziunilor coronariene. Efectele pozitive ale statinelor par a fi legate de stabilizarea plăcii ateromatoase și/sau de îmbunătățirea tonusului vascular, care este mediată de modularea vasodilatatoarelor endotelial-dependente, cum ar fi oxidul nitric. De aceea, efectul benefic al statinelor constă într-un efect precoce al vasomotricității (sau alte mecanisme) și un efect pe termen lung asupra lipidelor serice și asupra celor din plăcile de aterom.

57. Răspunsul este A.

(*Cap. 33*) Dipiridamolul inhibă activitatea adenozindeaminazei și a fosfodiesterazei, ceea ce determină acumularea de adenozină și vasodilatația arterelor coronare. Dacă este prezentă o boală coronariană obstructivă semnificativă, apare un gradient de presiune între segmentele prestenotic și poststenotic, iar patul vascular poststenotic se dilată pentru a menține fluxul sangvin coronarian. În

stâng, de dimensiunile ventriculare și de prezența sechelelor de insuficiență mitrală cronică. Experiența chirurgului și probabilitatea reușitei intervenției reprezintă de asemenea aspecte importante. Strategia de management pentru insuficiența mitrală cronică severă depinde de prezența simptomelor, de funcția și dimensiunile ventriculului stâng și de prezența factorilor agravanți (hipertensiunea pulmonară și fibrilația atrială). În cazul unei funcții ventriculare stângi foarte reduse (< 30% sau dimensiune telesistolică > 55 mm), riscul în cazul unei intervenții chirurgicale crește, recuperarea ventriculară stângă este adeseori incompletă, iar supraviețuirea pe termen lung scade. Cu toate acestea, deși tratamentul medical este aproape ineficient în cazul acestor bolnavi, intervenția chirurgicală trebuie luată în considerație în cazul în care există o probabilitate mare de succes (> 90%). Dacă fracția de ejecție este cuprinsă între 30 și 60% și dimensiunea telediastolică ajunge la aproximativ 40 mm, intervenția chirurgicală este indicată chiar în cazul în care simptomele lipsesc, datorită rezultatelor excelente pe termen lung. Dacă funcția ventriculară stângă se deteriorează, se ajunge la remodelare ventriculară stângă ireversibilă. Hipertensiunea pulmonară și fibrilația atrială sunt important de luat în considerare ca markeri pentru agravarea insuficienței. Pentru pacienții asimptomatici la care funcția și dimensiunile ventriculului stâng sunt normale, prezența hipertensiunii pulmonare sau a fibrilației atriale nouinstalate, cu fracție de ejecție și dimensiuni telesistolice normale, are indicație clasa a II-a pentru intervenție chirurgicală de reparare a valvei mitrale.

53. Răspunsul este A.

(*Cap. 32*) Sindromul metabolic (după criteriile NCET: ATP III) este definit prin trei sau mai multe dintre următoarele criterii: obezitate centrală (bărbați > 102 cm; femei > 88 cm); hipertrigliceridemie (≥ 150 mg/dL sau pe medicație specifică); nivelul HDL-colesterolului scăzut ((bărbați < 40 mg/dL; femei < 50 mg/dL), hipertensiune arterială (sistolica ≥ 130 mmHg sau diastolica ≥ 85 mmHg, sau pe medicație specifică) și hiperglicemie (glicemie à jeun ≥ 100 mg/dL sau diagnostic anterior de diabet zaharat sau pe medicație specifică). The International Diabetes Foundation a emis, de asemenea, niște criterii de diferențiere. Pacienții care suferă de sindrom metabolic au risc mai mare de boală cardiovasculară aterosclerotică, diabet zaharat tip 2, boală vasculară periferică, apnee obstructivă de somn și sindromul ovarelor polichistice. Prezența unuia dintre criterii trebuie să determine rapid pe clinician să caute alte criterii și să trateze bolile respective dacă este necesar.

54. Răspunsul este C.

(*Cap. 21*) Cardiomiopatia peripartum apare în ultimul trimestru de sarcină sau în primele șase luni după naștere. Cauza este necunoscută, iar mortalitatea înaltă (25-50%). Factorii de risc pentru apariția acestei boli sunt: originea africană, vârsta > 30 de ani și multiparitatea. Este importantă consilierea pacientelor cu cardiomiopatie peripartum care vor să ramână gravide în viitor, deoarece are impact direct asupra mortalității fetale și materne. Femeia a cărei funcție ventriculară nu a revenit la normal este avertizată asupra unei sarcini ulterioare, întrucât mortalitatea poate ajunge la 50% la o sarcină ulterioară la această categorie populațională. Nu s-a dovedit că sexul copilului, vârsta maternă sau fracția de ejecție la nivel minim se asociază cu evenimente viitoare. Originea africană este un factor de risc pentru cardiomiopatia peripartum, dar riscul subiacent de deces depinde de rezolvarea primului episod.

55. Răspunsul este B.

(*Cap. 21*) La pacienții cu cardiomiopatie dilatativă pot fi găsite hipertrofie cardiacă de grade diferite și manifestări de congestie, în funcție de cronicitatea bolii. În dilatația ventriculară stângă gravă, presiunea venoasă jugulară este crescută, apar sufluri de insuficiență mitrală și tricuspidiană și se pot auzi zgomotele cardiace trei sau patru. Din cauza debitului cardiac scăzut, rezistența vasculară sistemică crește și, odată cu aceasta, presiunea diastolică. Presiunea sistolică poate scădea ca rezultat al scăderii debitului cardiac, ducând la îngustarea presiunii pulsului. Bolile în care S_2 lipsește sunt: stenoza aortică severă și insuficiența aortică severă, cazuri în care suflul de insuficiență este mai puternic decât S_2. Dedublarea paradoxală apare când P_2 și A_2 devin mai apropiate în inspirație și apare la pacienții cu bloc de ramură stângă. Pulsul bisferiens (puls cu dublu impuls) este detectat în mod clasic când există insuficiență aortică asociată cu stenoza aortică, dar poate apărea și în insuficiența aortică izolată, dar severă, și în cardiomiopatia obstructivă hipertrofică.

56. Răspunsul este D.

(*Cap. 30*) Inhibitorii de HMG-CoA reductază („statinele") reduc în mod clar evenimentele cardiovasculare la pacienții cu ateroscleroză. Mecanismul pare mult mai complex decât simpla scădere a nivelului colesterolului LDL seric. Medicamentele care scad nivelul lipidelor nu par să producă regresia leziunilor coronariene. Efectele pozitive ale statinelor par a fi legate de stabilizarea plăcii ateromatoase și/sau de îmbunătățirea tonusului vascular, care este mediată de modularea vasodilatatoarelor endotelial-dependente, cum ar fi oxidul nitric. De aceea, efectul benefic al statinelor constă într-un efect precoce al vasomotricității (sau alte mecanisme) și un efect pe termen lung asupra lipidelor serice și asupra celor din plăcile de aterom.

57. Răspunsul este A.

(*Cap. 33*) Dipiridamolul inhibă activitatea adenozindeaminazei și a fosfodiesterazei, ceea ce determină acumularea de adenozină și vasodilatația arterelor coronare. Dacă este prezentă o boală coronariană obstructivă semnificativă, apare un gradient de presiune între segmentele prestenotic și poststenotic, iar patul vascular poststenotic se dilată pentru a menține fluxul sangvin coronarian. În

cazul agravării stenozei, apare vasodilatație poststenotică maximă. În zonele neafectate ale miocardului nu se produce vasodilatație distală. Dipiridamolul, prin dilatarea disproporționată a zonelor de miocard nestenozate, este util ca agent farmacologic pentru a diferenția țesutul ischemic de cel neischemic. Când există o stenoză severă, a trei vase coronariene, utilitatea administrării de dipiridamol sau adenozină în perfuzie este limitată de: (1) vasodilatația maximă bazală și (2) incapacitatea de a diferenția regiunile afectate de cele neafectate ale miocardului. Testul cu dipiridamol este util pentru identificarea țesutului ischemic din teritoriul unui singur vas ischemic. Anomaliile de conducere intraventriculară limitează utilizarea electrocardiografiei sau a ecocardiografiei ca tehnică imagistică de stres. Dipiridamolul, ca stresor farmacologic, nu este afectat de frecvența cardiacă și poate fi utilizat în special la pacienții care nu pot face efort.

58. Răspunsul este C.
(Cap. 35) Mioglobina este eliberată de celulele miocardului ischemiat, fiind prezentă în ser în interval de câteva ore, unde are un timp de înjumătățire foarte scurt, fiind excretată rapid în urină. Nivelul mioglobinei serice se normalizează în 24 de ore după un infarct miocardic. De aceea, la această pacientă, o nouă creștere a nivelului hemoglobinei poate fi utilă în detectarea unei noi necroze miocardice. Troponina-I și troponina-T sunt markeri mai specifici ai necrozei miocardice, dar au un timp de înjumătățire mai lung în ser, nivelul lor putându-se menține crescut mai mult de o săptămână după un IM acut. De aceea, nu sunt utile pentru detectarea unei leziuni noi sau recidivante. În prezența unui stent pe artera coronară stângă, ECG-ul are utilitate limitată în detectarea unei noi ischemii. Ecocardiogramele seriate pot detecta anomalii nou apărute ale mișcării peretelui, care să sugereze o ischemie sau un infarct nou instalate, dar în absența unui examen anterior, o ecocardiogramă unică nu este utilă la această pacientă.

59. Răspunsul este B.
(Cap. 38) Aortita este o cauză rară de anevrism de aortă ascendentă, simptomele fiind febra și durerea toracică. Starea generală alterată și scăderea în greutate pot apărea în asociere cu o boală reumatică subiacentă. Adeseori, examenul fizic evidențiază prezența insuficienței aortice. Toate opțiunile listate pot cauza aortită. Cu toate acestea, arterita cu celule gigantice aproape niciodată nu apare la persoane cu vârsta < 50 de ani (*S. M. Levine, D. B. Hellman: Curr Opin Rheumatol 14:3, 2002*).

60. Răspunsul este D.
(Cap. 11) Traseul electrocardiografic arată supradenivelarea segmentului ST în toate derivațiile cu excepția aVL, aVR și V_1; depresia intervalului PR în derivațiile inferioare și supradenivelarea PR în aVR sunt caracteristice pericarditei acute. Cauzele pericarditei acute sunt: infecțiile, neoplaziile, bolile autoimune, afecțiunile cardiace, bolile metabolice și unele medicamente. Adeseori, factorul etiologic nu poate fi identificat. Manifestările electrocardiografice în pericardita acută evoluează în 4 stadii. În stadiul 1 (ore până la zile) apare supradenivelare difuză a segmentului ST și depresia segmentului PR. Stadiul 2 se caracterizează prin normalizarea segmentelor ST și PR. În stadiul 3, unda T este inversată, iar în stadiul 4, traseul ECG devine normal sau inversarea undei T poate persista. Stenoza proximală a arterei coronare principale se poate manifesta prin supradenivelare difuză de ST; totuși, depresia segmentului PR este specifică pericarditei acute. Ecocardiograma va arăta prezența exsudatului pericardic, în cantitate mică până la moderată, cu funcție ventriculară stângă normală. Supradenivelarea focală a segmentului ST, caracteristică infarctului miocardic acut, trebuie corelată cu hipokinezia focală pe ecocardiografie. Pe acest traseu ECG nu apar criterii pentru hipertrofia ventriculară dreaptă. Nu apar depolarizări sau bloc de ramură dreaptă care pot sugera un cateter iritant al miocardului ventricular drept.

61. Răspunsul este E.
(Cap. 11) Traseul ECG arată ritm joncțional cu un bloc atrioventricular (AV) și supradenivelare de segment ST în derivațiile II, III și aVF. De asemenea, există modificări în oglindă în DI și aVL, caracteristice infarctului miocardic acut inferior. ECG-ul este mult mai util în localizarea regiunilor ischemice în supradenivelarea de ST decât în supradenivelarea non-ST. Ischemia anteroseptală determină modificări în V_1-V_3, iar ischemia apicală/laterală în V_4-V_6. Artera coronară dreaptă irigă ventriculul drept și nodul AV. Zona infero-posterioară a ventriculului stâng este irigată de artera coronară dreaptă sau de artera coronară circumflexă stângă. La aproximativ 60-70% dintre oameni este irigat de artera coronară dreaptă. În acest caz, disfuncția nodului AV și ischemia inferioară fac mai probabilă boala arterei coronare drepte.

62. Răspunsul este B.
(Cap. 34) Pacienții cu angină instabilă/infarct miocardic fără supradenivelarea segmentului ST (UA/NSTEMI) au un risc crescut de deces, IM sau revascularizare urgentă. Sistemele clinice de cuantificare a riscului, cum este scorul de risc TIMI, sunt utile pentru identificarea pacienților care pot beneficia de o strategie invazivă precoce și a celor care se pretează la o abordare mai conservatoare. Scorul de risc TIMI ține cont de 7 factori de risc independenți: vârsta ≥ 65 de ani, trei sau mai mulți factori de risc cardiovasculari, stenoză anterioară > 50%, devierea segmentului ST ≥ 0,5 mm, mai mult de două episoade anginoase în ultimele 24 de ore, tratament cu aspirină în ultimele 7 zile și creșterea markerilor cardiaci. Rezistența la aspirină poate apărea la 5-10% dintre pacienți și este mai frecventă la cei care iau doze scăzute de aspirină. Prezența anginei instabile în pofida tratamentului cu aspirină sugerează rezistența la aspirină. Utilizarea

unui beta-agonist și a unui diuretic nu conferă un risc independent de deces, IM sau necesitatea revascularizării.

63. Răspunsul este E.
(Cap. 21) O dilemă diagnostică frecventă este reprezentată de diagnosticul diferențial între pericardita constrictivă și cardiomiopatia restrictivă. Presiunea venoasă jugulară crescută este aproape întotdeauna prezentă în ambele afecțiuni. Semnul Kussmaul (creșterea sau nemodificarea presiunii venoase jugulare în inspirație) este prezent, de asemenea, în ambele afecțiuni. Alte semne de insuficiență cardiacă nu pot face distincția între cele două boli. În cardiomiopatia restrictivă, șocul apexian este mai ușor de palpat ca în pericardita constrictivă, iar insuficiența mitrală este mai frecventă. Totuși, aceste semne clinice nu diferențiază cele două entități. Coroborat cu informațiile clinice și studiile imagistice ale ventriculului stâng și ale pericardului, unele manifestări clinice cresc acuratețea diagnosticului. Un pericard calcificat sau îngroșat este caracteristic pentru pericardita constrictivă; anomaliile de conducere sunt mai frecvente în bolile infiltrative ale miocardului. În pericardita constrictivă, măsurarea presiunii diastolice va arăta un echilibru între ventricule, în timp ce presiuni inegale și/sau presiune ventriculară stângă izolat crescută sunt caracteristice pentru cardiomiopatia restrictivă. Semnul clasic „al rădăcinii pătrate" în timpul cateterizării cardiace drepte (scăderea bruscă a presiunii în ventriculul drept la începutul diastolei, urmată de un platou în timpul căruia nu mai crește presiunea în ventriculul drept) poate apărea în ambele afecțiuni. Prezența unor anomalii paraproteice (MGUS, mielom, amiloid) este caracteristică cardiomiopatiei restrictive.

64. Răspunsul este A.
(Cap. 11) Pe ECG-ul din figură se observă supradenivelare marcată a segmentului ST în derivațiile inferioare (II, III, aVF) și laterale (V_6), ca și subdenivelare importantă a segmentului ST cu unde T pozitive în V_1-V_4, aspect caracteristic pentru infarctul miocardic acut posterior și anterolateral. ECG-ul cu 12 derivații este mai util pentru detectarea infarctului ventricular stâng anterior, inferior și lateral. Deoarece 40% dintre pacienții cu infarct de perete inferior au și implicare de perete ventricular drept sau posterior, se recomandă testarea suplimentară în urgență la acești pacienți. Adăugarea derivațiilor ventriculare drepte (V_4R, V_5R, V_6R) și posterioare (V_7, V_8, V_9) îmbunătățește sensibilitatea și specificitatea pentru detectarea infarctelor în aceste zone. Deși infarctele posterioare predispun pacientul la bloc AV sever, nu este indicată o analiză specifică a ritmului. Acești pacienți trebuie monitorizați prin telemetrie. Radiografia toracică și CT nu se recomandă de rutină în cazul unui pacient cu IM acut. Un test care nu este necesar întârzie efectuarea terapiei de reperfuzie, cu impact direct asupra mortalității și a morbidității. Pericardita poate determina supradenivelarea difuză a segmentului ST, dar nu modificări focale cum au fost descrise mai sus.

65. Răspunsul este A.
(Cap. 19) Având în vedere vârsta tânără a pacientului, cea mai probabilă cauză a stenozei aortice este valva aortică bicuspidă, una dintre cele mai frecvente anomalii ale sistemului circulator, care afectează 1-2% din populație. Din motive necunoscute, bărbații sunt afectați de două ori mai frecvent decât femeile. Valva bicuspidă aortică rămâne adeseori nedetectată până când apare stenoza aortică simptomatică. Aceasta se întâmplă de cele mai multe ori în decada a patra sau a cincea de viață. Stenoza aortică congenitală se manifestă timpuriu în viață. Frecvent este prezent un suflu la naștere, necesitând înlocuirea valvulară înainte de vârsta adultă. Stenoza aortică calcificată este cea mai frecventă cauză a stenozei aortice, manifestată de obicei în decada a șaptea sau a opta de viață. Boala cardiacă reumatică, consecință a reumatismului articular acut, se asociază de obicei cu boala valvulară aortică și apare de obicei la persoane între vârsta de apariție a valvei bicuspide aortice și cea a stenozei aortice calcificate, adică în jurul decadei a șasea sau a șaptea de viață.

66. Răspunsul este D.
(Cap. 32) Conform indicațiilor NCEP: APT III, tratamentul dislipidemiei din sindromul metabolic trebuie direcționat inițial către valoarea țintă a LDL-colesterolului (de obicei < 100 mg/dL, în funcție de prezența factorilor de risc). Dacă nivelul trigliceridelor este ≥ 200 mg/dL după atingerea valorii țintă a LDL-colesterolului, clinicianul trebuie să seteze o a doua valoare țintă pentru lipoproteinele cu densitate joasă, la 30 de puncte mai mult decât ținta LDL. Când nivelul trigliceridelor se află între 200 și 499 mg/dL, opțiunile includ acidul nicotinic, un fibrat sau terapie intensificată cu un inhibitor al reductazei HMG-CoA (statină). Eficacitatea medie a acestor clase de medicamente este următoarea: acid nicotinic 20-40%; fibrați 35-50%; statine 7-30%. Colestiramina și colestipolul sunt sechestranți de acizi biliari; ele scad colesterolul, dar adesea cresc nivelul trigliceridelor și, de aceea, nu se recomandă pacienților cu trigliceride serice > 200 mg/dL. Efectul ezitimibului asupra hipertrigliceridemiei nu este bine stabilit. Acidul nicotinic este eficient în tratarea hipertrigliceridemiei, dar poate afecta controlul glicemiei și, de aceea, trebuie utilizat cu atenție la pacienții cu sindrom metabolic. Se pare că gemfibrozilul agravează miopatia indusă de statine mai mult decât fenofibratul.

67. Răspunsul este D.
(Cap. 33) Efectuarea PCI cu montare de stent ameliorează angina pectorală mult mai eficient decât cea mai bună terapie medicală, dar nu apar efecte spectaculoase asupra decesului de cauză coronariană sau IM. Într-un studiu clinic extins de dată recentă (trialul COURAGE) asupra pacienților cu boală coronariană stabilă, rata de deces în cazul tratamentului medicamentos a fost echivalentă cu rata de deces din PCI, la 4 ani de supraveghere. Rata de restenozare a angioplastiei de balon este de aproximativ

două ori mai mare în comparație cu restenozarea prin montare de stent. Acest tip de restenozare este mediat de hiperproliferarea celulelor musculare netede în intimă, ele reacționând la injuria vasculară indusă de angioplastia cu balon. Totuși, din cauza întârzierii vindecării endoteliului, care apare în cazul stenturilor farmacologic active, pacientul este expus la un risc crescut de restenozare subacută de stent. Acest tip de restenozare este mediat de formarea de trombuși, endoteliul denudat fiind expus sângelui circulant. Pacienții cu stenoză de arteră coronară stângă principală, cu afectarea a trei vase, cu afectarea a două vase inclusiv artera coronară stângă principală, cu disfuncție ventriculară stângă sau diabet zaharat trebuie să beneficieze de bypass coronarian prin interpunerea unei grefe vasculare (CABG).

68. Răspunsul este B.

(Cap. 34) Angina instabilă este acel tip de angină sau disconfort ischemic echivalent în asociere cu cel puțin unul dintre următoarele aspecte: dureri la repaus care durează > 10 minute, durere severă recent instalată (în urmă cu 4-6 săptămâni) sau evoluție crescendo. Diagnosticul de NSTEMI se pune unui pacient cu manifestări clinice de angină instabilă la care biomarkerii cardiaci sunt pozitivi. Tratamentul antiischemic (nitrați, beta-blocante) este important pentru ameliorarea simptomelor și pentru a preveni reapariția durerii toracice. Terapia antitrombotică acționează asupra agregării plachetelor sangvine la locul ruperii plăcii ateromatoase. Tratamentul inițial este aspirina. Adăugarea clopidogrelului determină o reducere cu 20% a riscului relativ de mortalitate cardiovasculară, IM sau accident vascular cerebral la pacienții cu UA/NSTEMI, atât cu risc cardiovascular scăzut, cât și crescut (acest lucru a fost demonstrat în studiul CURE). Beneficiile continuării pe termen lung (peste 12 luni) a tratamentului cu aspirină asociat cu clopidogrel au fost observate atât la pacienții tratați conservator, cât și la cei tratați prin intervenție coronariană percutanată. Inhibitorii glicoproteinei IIb/IIIa sunt de obicei rezervați pacienților cu risc crescut (troponino-pozitivi), neaducând niciun fel de beneficii pacienților tratați conservator. Tratamentul cu statine este important în profilaxia secundară; cu toate acestea, spironolactona nu reprezintă terapia de primă linie pentru NSTEMI.

69. Răspunsul este A.

(Cap. 20) Valvele bioprotetice sunt fabricate din țesut uman, porcin sau bovin. Avantajul lor major constă în incidența scăzută a fenomenului tromboembolic, în special în primele trei luni după implantare. Deși în perioada postoperatorie imediată poate apărea o ușoară anticoagulare, după trei luni nu sunt necesare anticoagularea și monitorizarea. Dezavantajele sunt istoricul natural și longevitatea valvelor bioprotetice. Valvele bioprotetice au tendința să se degradeze din punct de vedere mecanic. Aproximativ 50% dintre valvele implantate trebuie înlocuite după 15 ani. De aceea, aceste valve sunt utilizate la pacienții cu contraindicații de anticoagulare, cum ar fi pacienți vârstnici cu boli asociate sau paciente tinere care vor să aibă copii. Pacientul vârstnic poate fi cruțat de necesitatea repetării intervenției chirurgicale atât timp cât speranța sa de viață poate fi mai scurtă decât istoricul natural al bioprotezei. Valvele mecanice au o durabilitate mai mare. Parametrii hemodinamici sunt îmbunătățiți în cazul valvelor cu dublu disc basculant față de cele cu un singur disc basculant. Totuși, trombogenicitatea este înaltă, iar anticoagularea cronică este obligatorie. La pacienții tineri fără contraindicații de coagulare se recomandă folosirea valvelor mecanice.

70. Răspunsul este A.

(Cap. 40) Diagnosticul la această pacientă este sindromul Eisenmenger, caracterizat prin comunicare între circulația cardiacă dreaptă și stângă, hipertensiune pulmonară și șunt predominant dreapta-stânga. Sindromul Eisenmenger apare la pacienții cu comunicare la nivel atrial, ventricular sau aortopulmonar. Aceste șunturi sunt inițial stânga-dreapta și de aceea nu apare cianoza. Hipertensiunea pulmonară evoluează pe perioadă lungă (ani), ca rezultat al creșterii fluxului sangvin pulmonar, al creșterii tonusului vascular și al eritrocitozei. Cianoza apare când hipertensiunea pulmonară devine atât de severă încât inversează șuntul. Defectele septale atriale sunt mai frecvente la adulții cu sindrom Eisenmenger. Această pacientă nu a avut semne de hipertensiune pulmonară sau cianoză în urmă cu 10 ani. Malformația Ebstein, tetralogia Fallot și trunchiul arterial determină toate cianoza.

71 și 72. Răspunsurile sunt D și E.

(Cap. 37) Această pacientă a fost diagnosticată cu hipertensiune arterială dificil de controlat la o vârstă tânără, ceea ce ridică problema unei cauze secundare a acestei afecțiuni. Cel mai probabil diagnostic pentru această pacientă este hiperaldosteronismul primar, cunoscut și sub denumirea de sindromul Conn. Pacienta nu prezintă simptome clinice care să sugereze hiperplazia adrenaliană congenitală sau sindromul Cushing. În plus, nu are intoleranță la glucoză, care apare frecvent în sindromul Cushing. Lipsa simptomelor episodice și hipertensiunea labilă exclud feocromocitomul. Semnele de hipokaliemie și alcaloză metabolică în prezența unei hipertensiuni arteriale greu de controlat aduc în discuție diagnosticul de sindrom Conn. Acest diagnostic poate fi dificil, dar testul diagnostic este raportul aldosteron/renină plasmatică, care trebuie efectuat la ora 8 A.M.; un raport > 30-50 este diagnostic pentru hiperaldosteronismul primar. Trebuie mare atenție în interpretarea acestui test dacă pacientul urmează tratament cu inhibitori ECA, deoarece aceste medicamente pot crește în mod fals activitatea reninei plasmatice. Totuși, un nivel nedetectabil al reninei plasmatice sau un raport aldosteron/renină crescut, în prezența terapiei cu inhibitori ECA, sunt foarte sugestive pentru hiperaldosteronismul primar. Pentru a determina dacă procesul este uni- sau bilateral, după

diagnosticare se poate efectua o analiză selectivă a reninei la nivelul venei suprarenale. Deși displazia fibromusculară este o cauză secundară de hipertensiune arterială frecventă la femeile tinere, prezența hipokaliemiei și a alcalozei metabolice sugerează sindromul Conn. De aceea, nu este necesară rezonanța magnetică nucleară a arterelor renale în acest caz. Măsurarea reziduurilor de potasiu și a aldosteronului în urina pe 24 de ore este utilă în diagnosticul sindromului Conn. Nu se recomandă măsurarea nivelului de metanefrine sau cortizol.

73. Răspunsul este D.

(Cap. 21) Afectarea cardiacă este frecventă în cele mai multe boli neuromusculare. ECG-ul este caracteristic în distrofia musculară Duchenne, cu unde R înalte în derivațiile precordiale drepte cu raport R/S > 1,0, adeseori unde Q adânci în derivațiile precordiale și ale membrelor. Acest pacient prezintă frecvent diferite aritmii supraventriculare și ventriculare, având risc crescut de moarte subită din cauza cardiomiopatiei intrinseci, ca și a fracției de ejecție scăzute. Defibrilatorul cardiac implantabil trebuie avut în vedere dacă pacientul îndeplinește condițiile. Disfuncția ventriculară stângă globală este frecventă în cardiomiopatiile dilatative, în timp ce anomaliile focale de mișcare ale peretelui și angina pectorală sunt mai frecvente în ischemia miocardului. Acest pacient are risc de tromboembolie venoasă; totuși, tromboembolia cronică nu explică severitatea insuficienței cardiace stângi, ci ar trebui să existe semne clinice de hipertensiune pulmonară. Scleroza laterală amiotrofică este o afecțiune a neuronului motor și nu afectează cordul; acest pacient este prea tânăr pentru acest diagnostic. Defectul septal atrial se manifestă prin cianoză și insuficiență cardiacă (fiziologia sindromului Eisenmenger).

74. Răspunsul este A.

(Cap. 9) În mod normal, dedublarea zgomotului doi cardiac apare în inspirație, când crește întoarcerea venoasă în ventriculul drept, ceea ce crește volumul-bătaie și întârzie închiderea valvei pulmonare. În timpul inspirației, este normal să se audă închiderea valvei aortice (A_2) înainte de închiderea valvei pulmonare (P_2). Dedublarea zgomotului al doilea cardiac apare în cazul unui defect septal. În cazul acestui defect cardiac congenital, volumul de sânge care este șuntat din atriul stâng în atriul drept duce la un volum-bătaie atrial stâng stabil. Astfel, nu mai apare nicio diferență între inspirație și expirație, ceea ce determină dedublarea fixă a zgomotului al doilea cardiac.

75. Răspunsul este E.

(Cap. 32) Ipoteza acceptată pentru a descrie fiziopatologia sindromului metabolic implică o supraabundență de acizi grași liberi, urmată de rezistența la insulină. Se crede că rezistența la insulină este un mediator al multor altor aspecte ale sindromului metabolic, de exemplu hipertensiunea arterială și hiperglicemia. Acizii grași liberi provin în principal din țesutul adipos. Se pare că obezitatea viscerală este mai dăunătoare decât depozitele subcutanate, din cauza efectului direct al acizilor grași liberi proveniți din depozitele viscerale asupra ficatului. Mediul inflamator al sindromului metabolic este sporit prin supraproducția de citokine proinflamatorii de către țesutul adipos extins. De aceea, este important să tratăm, în sindromul metabolic, hipertensiunea arterială, hiperglicemia, dislipidemia și stresul oxidativ determinat de statusul proinflamator. Totuși, scăderea în greutate reprezintă primul pas în tratarea cauzei subiacente a acestei afecțiuni.

76. Răspunsul este F.

(Cap. 9) Atunci când la examinarea fizică se identifică un suflu de cauză necunoscută, pot fi utilizate o serie de manevre fiziologice pentru aflarea cauzei. Cele mai utilizate manevre fiziologice includ: modificări ale respirației, manevra Valsalva, modificarea poziției și efort fizic. În cardiomiopatia hipertrofică există hipertrofia asimetrică a septului interventricular, care creează obstrucția dinamică a fluxului sangvin. Manevrele care scad umplerea ventriculului stâng determină creșterea intensității suflului, în timp ce acele manevre care cresc umplerea ventriculară stângă determină scăderea intensității suflului. Dintre intervențiile listate, atât ridicarea în poziție verticală, cât și manevra Valsalva scad întoarcerea venoasă și, ulterior, reduc umplerea ventriculară stângă, ducând la creșterea intensității suflului în cardiomiopatia hipertrofică. Alternativ, poziția ghemuită crește întoarcerea venoasă și, deci, scade intensitatea suflului. Exercițiile tip „handgrip" duc, de asemenea, la scăderea intensității suflului.

77. Răspunsul este C.

(Cap. 10) Cauzele suflului mezosistolic sunt: stenoza aortică, scleroza aortică, cardiomiopatia hipertrofică, coarctația de aortă și stenoza valvei pulmonare. În forma obstructivă a cardiomiopatiei hipertrofice, manevrele care cresc obstrucția fluxului măresc intensitatea suflului. Obstrucția este sporită prin reducerea preîncărcării, care apare la trecerea în poziție verticală, manevra Valsalva sau administrarea de vasodilatatoare. Creșterea preîncărcării în poziția ghemuită sau ridicarea pasivă a membrelor inferioare duce la reducerea obstrucției fluxului și la diminuarea suflului. De asemenea, intensitatea suflului din cardiomiopatia hipertrofică se reduce prin creșterea postîncărcării (vasopresoare) sau prin scăderea contractilității (beta-blocante). Suflul din stenoza aortică se auscultă tipic în spațiul al doilea intercostal drept și iradiază în carotide. Clasic, manevra Valsalva determină o reducere a intensității suflului din stenoza aortică. Suflul din stenoza pulmonară congenitală se auscultă în spațiul al doilea intercostal drept. Prolapsul de valvă mitrală determină un suflu telesistolic, introdus de obicei de un clic de ejecție. Nu determină un suflu crescendo-descrescendo. Insuficiența mitrală cronică produce un suflu holosistolic care iradiază spre apex.

78 și 79. Răspunsurile sunt C și C.

(Cap. 16) Diagnosticul pacientului este torsada vârfurilor, cu tahicardie ventriculară polimorfă și complexe QRS cu variații ale amplitudinii și ale lungimii, dând aspectul de oscilație în jurul unui ax. Torsada vârfurilor se asociază cu intervalul QT prelungit, astfel, orice se asociază cu QT prelungit poate cauza, potențial, torsada. Mai frecvent, tulburările electrolitice, cum sunt hipokaliemia și hipomagneziemia, fenotiazinele, fluorochinolonele, antiaritmicele, antidepresivele triciclice, tulburări intracraniene și bradiaritmiile se asociază cu aritmia gravă. Tratamentul, pe lângă stabilizare, care implică cardioversie electrică, constă în eliminarea cauzei declanșatoare. În plus, s-au raportat rezultate favorabile în tratament sau prevenție prin administrarea de magneziu, precum și în accelerarea artificială a ritmului cardiac cu scopul de a suprima focarele ectopice, ceea ce va determina scurtarea intervalului QT. Beta-blocantele sunt indicate pentru pacienții cu sindrom de QT lung, dar nu la acest pacient.

80. Răspunsul este E.

(Cap. 34) Tratamentul standard pentru un pacient cu angină instabilă sau infarct miocardic fără supradenivelare de segment ST (NSTEMI) include aspirină și clopidogrel. Dacă este necesar un anticoagulant, enoxaparina s-a dovedit superioară heparinei nefracționate în reducerea tulburărilor cardiace recurente. Și inhibitorii glicoproteinei IIb/IIIa s-au dovedit benefici în tratamentul anginei instabile/NSTEMI. Eptifibatid, tirofiban și abciximab sunt medicamente utile la pacienții care vor beneficia de o intervenție percutanată. Studiile clinice au demonstrat beneficiile strategiei invazive precoce în prezența factorilor de risc importanți, cum sunt angina de repaus recidivantă, nivel crescut de troponină, subdenivelarea segmentului ST nouapărută, simptome de insuficiență cardiacă congestivă, raluri pulmonare, insuficiență mitrală, test de stres pozitiv, fracție de ejecție < 0,40, scăderea tensiunii arteriale, tahicardie ventriculară susținută sau intervenție coronariană recentă. Prezența subdenivelării segmentului ST, a ralurilor pulmonare și a insuficienței mitrale reprezintă factori de risc crescut pentru pacient. Activatorul plasminogenului tisular este eficient în infarctul miocardic cu supradenivelare de segment ST, nu în NSTEMI.

81. Răspunsul este A.

(Cap. 38) Disecția de aortă ascendentă necesită intervenție chirurgicală, spre deosebire de disecția de aortă descendentă necomplicată, care poate fi tratată medical. Indicațiile intervenției în cazul disecției acute de aortă descendentă sunt stenoza simptomatică a unei ramuri majore a aortei. De exemplu, poate apărea paralizia în cazul ocluziei arterei spinale sau agravarea insuficienței renale în cazul implicării arterelor renale. Odată descoperită disecția de aortă descendentă, este imperativ tratamentul medical al tensiunii arteriale, cu medicamente care scad contractilitatea cardiacă. Se recomandă supraveghere prin CT sau RMN la fiecare 6-12 luni; se recomandă intervenția chirurgicală doar în cazul în care disecția evoluează, în pofida tratamentului medical. În sfârșit, pacientul cu sindrom Marfan are complicații grave ale disecției de aortă descendentă și, de aceea, se intervine chirurgical pentru repararea leziunii, în special dacă există afectare a aortei ascendente, demonstrată prin dilatația rădăcinii aortice > 50 mm.

82. Răspunsul este B.

(Cap. 11) Traseul ECG arată tahicardie atrială multifocală, supraîncărcare atrială dreaptă, ax superior și progresie slabă a undelor R în derivațiile precordiale. Există morfologii variate ale undei P (mai mult de trei) și ale intervalelor P-P. Cel mai frecvent, tahicardia atrială multifocală este cauzată de BPOC, dar și alte afecțiuni pot determina această aritmie, cum sunt boala arterelor coronariene, insuficiența cardiacă congestivă, bolile valvulare, diabetul zaharat, hipokaliemia, hipomagneziemia, azotemia, statusul postoperator și embolia pulmonară. De asemenea, trebuie luate în considerare, în managementul unei tahicardii nou instalate, și anemia, durerea și ischemia miocardică, dar acestea se asociază de obicei cu tahicardia sinusală.

83. Răspunsul este B.

(Cap. 16; Camm și Garratt, 1991) Adenozina se utilizează pentru tratarea tahicardiei supraventriculare paroxistice, doza fiind de 6 mg sau, dacă nu este eficientă această doză, se administrează 12 mg. Mecanismul primar al adenozinei este scăderea vitezei de conducere prin nodul atrio-ventricular (AV), fiind medicamentul ideal pentru stoparea bruscă a tahicardiei supraventriculare de reintrare care implică nodul AV. Efectele secundare ale adenozinei sunt: disconfortul toracic și hipotensiunea arterială tranzitorie. Timpul de înjumătățire este extrem de scurt, iar efectele secundare au și ele tendința să fie tranzitorii. Pacienții care prezintă tahicardie cu complexe largi, sugestivă pentru tahicardia ventriculară sau sindrom de preexcitație cunoscut, trebuie tratați cu medicamente care scad automatismul, cum sunt chinidina și procainamida. Totuși, la pacienții cu tahicardie ventriculară aparentă, care nu au istoric de boală cardiacă ischemică sau sindrom de preexcitație, adenozina este utilizată ca agent diagnostic pentru a determina dacă aceștia au tahicardie de reintrare, caz în care o poate stopa, tahicardie atrială, caz în care activitatea atrială poate fi demascată, sau o tahicardie de preexcitație, adevărată, caz în care adenozina nu va avea niciun efect. Deși adenozina nu este recomandată ca terapie primară pentru tahicardia cu complexe largi, pacienții cu tahicardie joncțională sau cu blocaj beta-adrenergic concomitent pot beneficia de acest tratament.

84. Răspunsul este E.

(Cap. 38) Anevrismul de aortă descendentă se asociază frecvent cu ateroscleroza. Rata medie de creștere este de aproximativ 0,1-0,2 cm pe an. Riscul de rupere și

managementul subiacent sunt legate de mărimea anevrismului, ca și simptomele anevrismului. Totuși, majoritatea anevrismelor aortice toracice sunt asimptomatice. Când apar simptomele, acestea sunt cauzate de complicațiile mecanice ale anevrismului, care produc compresia structurilor adiacente, cum sunt traheea și esofagul. Simptomele sunt: tusea, durerea toracică, răgușeala și disfagia. Riscul de rupere este de aproximativ 2-3% pe an pentru anevrismele < 4 cm, dar crește la 7% pe an dacă anevrismul este > 6 cm. Tratamentul anevrismelor aortei descendente constă în controlul tensiunii arteriale. Se recomandă beta-blocante, deoarece scad contractilitatea cordului și, implicit, scad stresul pe peretele aortei, încetinind creșterea anevrismului. Pacienții cu anevrism de aortă toracică trebuie monitorizați prin examen de imagistică toracică cel puțin anual sau mai frecvent dacă apar simptome noi. Aceste examinări sunt CT-angiografia, RMN sau ecocardiografia transesofagiană. Se recomandă repararea chirurgicală dacă anevrismul crește cu > 1 cm într-un an sau diametrul lui depășește 5,5-6,0 cm. Introducerea unui stent endovascular pentru tratarea unui anevrism de aortă toracică este un procedeu relativ nou, cu rezultate limitate pe termen lung. Cel mai mare studiu până în prezent a inclus > 400 de pacienți cu indicații diferite pentru stent endovascular toracic. La 249 de pacienți, indicația pentru stent a fost anevrismul de aortă toracică. Acest studiu a arătat o rată de succes inițial de 87,1%, cu o rată de mortalitate la 30 de zile de 10%. Totuși, dacă procedura se face în urgență, la 30 de zile a fost de 28%. La un an, datele au fost valabile doar pentru 96 dintre cei 249 de pacienți cu anevrism toracic degenerativ. Dintre acești pacienți 80% continuă să aibă evoluție satisfăcătoare, iar la 14% anevrismul a crescut. Sunt necesare mai multe studii cu urmărire pe termen lung înainte ca această procedură să poată fi recomandată în tratamentul anevrismului de aortă toracică, deși la persoanele care nu au indicație chirurgicală trebuie luată în considerare introducerea unui stent.

85. Răspunsul este C.

(Cap. 15) Nodul atrioventricular este irigat de artera coronară descendentă posterioară la 90% din populație. Mai mult, la majoritatea oamenilor, această arteră se desprinde din artera coronară dreaptă. De aceea, un pacient care se prezintă cu simptome de sindrom coronarian acut și un bloc de gradul al doilea tip Mobitz II are probabil o ischemie semnificativă în teritoriul arterei coronare drepte. Infarctul transmural al arterei coronare drepte se manifestă cel mai frecvent prin supradenivelarea segmentului ST în derivațiile II, III și aVF. Undele T Wellen sunt unde T inversate simetrice și profunde, care apar în stenoza gravă a arterei coronare principale stângi sau a arterei descendente anterioare stângi proximale.

86. Răspunsul este C.

(Cap. 22) Manifestările clinice ale acestei paciente sugerează diagnosticul de pericardită acută, care este cea mai frecventă boală a pericardului, caracterizată printr-o durere toracică anterioară intensă, sfâșietoare, care poate iradia la nivelul gâtului, al brațelor sau al umărului stâng și poate semăna cu durerea pleuritică. Aspectul pozițional al durerii este caracteristic în pericardita acută; se agravează în poziția culcată și se ameliorează în ortostatism și la flexia trunchiului. În 85% dintre cazurile de pericardită acută apare o frecătură pericardică, care se aude în întregul ciclu cardiac, suprapusă pe zgomotele cardiace, de tonalitate joasă. ECG-ul arată aici supradenivelarea segmentului ST în derivațiile membrelor și V_2-V_6 cu subdenivelare în oglindă a segmentului ST în aVR și uneori în V_1. În plus, segmentul PR este subdenivelat în toate derivațiile cu excepția aVR și V_1, unde este supradenivelat. Poate apărea o creștere ușoară a nivelului enzimelor cardiace. Dacă există suspiciunea de pericardită cu lichid, se recomandă ecocardiograma. Tratamentul pericarditei acute include repaus la pat și terapie antiinflamatorie, cu aspirină sau medicamente antiinflamatorii nonsteroidiene în doze mari. Tratamentul alternativ include colchicină, glucocorticoizi și imunoglobuline intravenoase (IVIg). IVIg sunt indicate în pericardita cauzată de citomegalovirus, adenovirus sau parvovirus. În cazul acestei paciente, care prezintă durere severă, încurajările și liniștirea nu reprezintă opțiunea cea mai bună, dar pot fi un posibil tratament dacă este suspectat atacul de panică. Celelalte opțiuni sunt utilizate în cazul anginei pectorale instabile și al infarctului miocardic acut, dar nu trebuie aplicate acestei paciente. Atât heparina, cât și reteplaza cresc riscul de apariție a pericarditei hemoragice. Cateterizarea nu este necesară în acest caz.

87. Răspunsul este C.

(Cap. 23) Commotio cordis este cauzat de o lovitură puternică, cu un obiect contondent, în peretele toracic, care duce la o aritmie frecvent fatală, de cele mai multe ori fibrilație ventriculară. Deși toate diagnosticele listate sunt cauze de moarte subită de origine cardiacă la indivizii tineri, commotio cordis este cel mai probabil diagnostic, deoarece a apărut în urma traumatismului închis al peretelui toracic. Spre deosebire de contuzie cardiacă (contusion cordis), forța traumatismului este insuficientă pentru a cauza contuzie cardiacă sau leziuni costale și ale peretelui toracic. Toate celelalte opțiuni determină anomalii ECG și istoricul familial de moarte subită de origine cardiacă este frecvent.

În studiile efectuate pe animale s-a demonstrat că commotio cordis apare când forța traumatismului este aplicată la 20-50 mph. Important este și momentul ciclului cardiac când se produce traumatismul. Dacă forța este aplicată pe partea ascendentă a undei T (10-30 ms înainte de vârf), cel mai frecvent apare fibrilație ventriculară. Dacă forța este aplicată în timpul depolarizării (QRS) poate apărea bloc cardiac complet tranzitor. În studiile raportate, supraviețuirea în caz de commotio cordis este de doar 15%. Defibrilarea este eficientă dacă se aplică în primele 3 minute de la eveniment.

88. Răspunsul este C.

(Cap. 21) Suflul prezent la acest pacient este cauzat de cardiomiopatia hipertrofică. Un S_2 normal, localizarea suflului, absența iradierii la nivelul gâtului și faptul că se auscultă cel mai tare parasternal stâng inferior exclud scleroza sau necroza aortică, caz în care suflurile se ausculta cel mai bine în spațiul al doilea intercostal drept. Manevre precum trecerea din ortostatism în poziție ghemuită și ridicarea pasivă a picioarelor scad intensitatea suflului din cauza creșterii preîncărcării. Nitratul de amil determină scăderea rezistenței vasculare sistemice și a presiunii arteriale. Intensitatea suflului din cardiomiopatia hipertrofică crește în timp ce regurgitația la nivelul valvei mitrale scade și suflul de insuficiență mitrală devine mai moale. Suflurile drepte, cu excepția clicului de ejecție din stenoza pulmonară, cresc de obicei în intensitate în timpul inspirației.

89. Răspunsul este C.

(Cap. 32) Tratamentul hiperglicemiei și al rezistenței la insulină constă în modificări ale stilului de viață și administrarea de medicamente, precum metformin și alte biguanide și/sau tiazolidindione. Dintre acestea, doar tiazolidindionele îmbunătățesc asimilarea glucozei, mediată de insulină, în mușchi și țesutul adipos. Mecanismul de acțiune al metforminului nu este complet cunoscut, dar se crede că reduce gluconeogeneza hepatică și absorbția intestinală a glucozei. Într-un studiu de mari dimensiuni asupra importanței modificărilor stilului de viață și a tratamentului cu metformin în profilaxia diabetului zaharat (Diabetes Prevention Program), la subiecții cu modificări ale stilului de viață s-a semnalat o reducere mult mai semnificativă în incidența diabetului față de cei care au primit metformin.

90. Răspunsul este E.

(Cap. 18) În SUA se efectuează anual aproximativ 3 000 de transplanturi cardiace, rata de supraviețuire la 3 ani fiind de 76%, cu o „durată medie de viață" a grefei de 9,3 ani. Cu toate acestea, există o serie de complicații ale tratamentului imunosupresor necesar după transplantul de cord, cum ar fi creșterea riscului de infecții și neoplasme. În plus, pacientul are un risc crescut de rejecție a organului transplantat, rejecție care poate fi acută sau cronică. Rejecția cronică a transplantului cardiac se manifestă ca boală coronariană cu stenoză caracteristică lungă, difuză și concentrică, vizibilă la angiografie. Se consideră că aceste modificări reprezintă rejecția cronică a organului transplantat. Singurul tratament definitiv este retransplantul. Nu sunt date științifice care să confirme că bradiaritmia apare mai frecvent la pacienții care au beneficiat de transplant de cord.

91. Răspunsul este E.

(Cap. 30) Deși controlul atent al glicemiei scade clar riscul de apariție a complicațiilor microvasculare ale diabetului zaharat (disfuncție renală, retinopatie), nu s-au dovedit beneficii în reducerea riscului pentru infarctul de miocard sau accidentul vascular cerebral. Există alți factori în tratamentul acestor pacienți care scad riscul de complicații, cum ar fi: utilizarea inhibitorilor de HMG-CoA reductază cu efect pe toate tipurile de colesterol; gemfibrozilul în special la pacienții cu sindrom metabolic; controlul strict al hipertensiunii arteriale; utilizarea de medicamente antihipertensive care inhibă acțiunea angiotensinei II (inhibitori ECA sau un blocant al receptorilor angiotensinei).

92. Răspunsul este E.

(Cap. 9) În timpul inspirației normale apare o scădere mică, sub 10 mmHg, a presiunii sistolice. În anumite afecțiuni severe, cum sunt boala pulmonară obstructivă gravă, tamponada pericardică sau obstrucția de venă cavă superioară, această scădere este accentuată. În cele mai multe cazuri, pulsul periferic nu se poate palpa în inspirație.

93. Răspunsul este D.

(Cap. 22) Datele de anamneză și ale examenului general duc la diagnosticul de pericardită constrictivă, cea mai frecventă cauză a acestei afecțiuni fiind tuberculoza; având în vedere incidența scăzută a tuberculozei în SUA, pericardita constrictivă este o afecțiune rară în această țară. Odată cu creșterea utilizării iradierii mediastinale pentru tratamentul bolii Hodgkin, au apărut multe cazuri în SUA de pericardită constrictivă la pacienții care au făcut radioterapie curativă în urmă cu 10-12 ani. Acești pacienți prezintă, de asemenea, risc de boală coronariană prematură. Riscul pentru această complicație depinde de doza de radiație și dacă zona iradiată a inclus și cordul. Alte cauze rare de pericardită constrictivă sunt: pericardita acută recidivantă, pericardita hemoragică, intervenție chirurgicală anterioară pe cord, iradierea mediastinului, infecția cronică și boala neoplazică. Din punct de vedere fiziologic, pericardita constrictivă se caracterizează prin incapacitatea ventriculilor de a se umple cu sânge din cauza pericardului necompliant. La începutul diastolei, ventriculele se umplu rapid, dar umplerea se oprește brusc când se atinge limita de elasticitate a pericardului. Clinic, pacientul prezintă stare generală alterată, cașexie și anasarcă. Dispneea de efort este frecventă, iar ortopneea este în general ușoară. Apar ascita și hepatomegalia din cauza creșterii presiunii venoase. În cazuri rare, se poate dezvolta ciroza din cauza hepatopatiei congestive cronice. Presiunea jugulară este crescută, semnul Kussmaul este prezent (distensia vaselor jugulare, mai pronunțată în inspirație). Zgomotele cardiace sunt asurzite; frecvent, se aude „impactul pericardic", care este un zgomot cardiac trei ce apare la apex la 0,09-0,12 secunde după închiderea valvei aortice. Cateterizarea cordului drept va arăta „semnul rădăcinii pătrate", caracterizat prin: y descendent abrupt urmat de o creștere gradată a presiunii ventriculare. Aceste modificări, deși caracteristice, nu sunt patognomonice pentru pericardita constrictivă, ci pot

fi observate și în cardiomiopatii restrictive de alte cauze. Ecocardiograma evidențiază pericard îngroșat, dilatarea venei cave inferioare și a venelor hepatice, precum și oprirea bruscă a umplerii ventriculare la începutul diastolei. Rezecția pericardică reprezintă singurul tratament definitiv al pericarditei constrictive, dar restricția sodiului și diureticele sunt utile în timpul pregătirii preoperatorii; de asemenea, poate fi necesară paracenteza. Mortalitatea intraoperatorie variază între 5 și 10%. Funcția cardiacă subiacentă este normală; de aceea, nu se recomandă transplantul cardiac. Pericardiocenteza este recomandată pentru extragerea de lichid pericardic și în tamponada cardiacă, care nu se evidențiază pe ecocardiogramă. Stenoza valvei mitrale poate avea caracteristici similare, cu anasarcă, insuficiență hepatică congestivă și ascită. De asemenea, sunt comune atât edemul pulmonar, cât și pleurezia. La examenul fizic ar trebui evidențiat un suflu diastolic, iar ecocardiograma ar trebui să arate pericard normal și valvă mitrală îngroșată, imobilă. Tratamentul constă în înlocuirea valvei mitrale dacă pacientul prezintă simptome.

94. Răspunsul este A.

(Cap. 28) Acest pacient prezintă edem pulmonar și șoc cardiogenic din cauza infarctului miocardic acut (IM). Având în vedere localizarea supradenivelării segmentului ST, artera coronară descendentă anterioară stângă este cel mai probabil ocluzată. Tratamentul inițial trebuie să includă aspirină în doză crescută, heparină și stabilizarea tensiunii arteriale. De asemenea, tratamentul inițial al IM acut include nitroglicerină și un beta-blocant, de exemplu metoprolol, la majoritatea pacienților, dar acestea sunt contraindicate în caz de hipotensiune arterială gravă. În plus, utilizarea furosemidului pentru tratamentul edemului pulmonar acut este, de asemenea, contraindicat din cauza valorilor tensionale extrem de scăzute. Administrarea intravenoasă de fluide trebuie efectuată cu grijă din cauza edemului pulmonar. Deci, cea mai bună alegere pentru tratamentul hipotensiunii arteriale la acest pacient este contrapulsația aortică, tehnică prin care se introduce percutanat în artera femurală un cateter prevăzut cu un balon de contrapulsație aortică. Balonul se umflă în protodiastolă, crescând presiunea în aortă, și implicit în arterele coronare, și se dezumflă în protosistolă, scăzând postsarcina. Spre deosebire de medicamentele vasopresoare și agenții inotropici, contrapulsația aortică scade consumul de oxigen al miocardului. Atât dobutamina, cât și norepinefrina cresc cererea de oxigen a miocardului, agravând ischemia.

95. Răspunsul este D.

(Cap. 28) Diagnosticul este de infarct miocardic ventricular drept (VD). Semnele clinice obișnuite ale infarctului de ventricul drept sunt: hipotensiunea arterială, presiune de umplere crescută a cordului drept, absența congestiei pulmonare, dilatație și disfuncție de ventricul drept. În cele mai multe cazuri de infarct de VD, vasul implicat este artera coronară dreaptă, pe electrocardiogramă apărând supradenivelare de ST în derivațiile II, III și aVF. Când se produce infarctul de VD, se vede de obicei subdenivelare de ST în V_1 și V_2. O electrocardiogramă care se efectuează plasând derivațiile precordiale pe partea dreaptă a toracelui arată supradenivelare ST în RV_4. Tratamentul inițial al hipotensiunii arteriale din infarctul de VD constă în administrarea i.v. de fluide pentru a crește presiunea venoasă centrală la 10-15 mmHg. Dacă nu se ameliorează hipotensiunea, pot fi utilizate medicamente simpaticomimetice sau contrapulsația aortică. Trebuie avut, însă, grijă să se evite administrarea în exces de fluide, care ar deplasa septul interventricular la stânga, ceea ce ar afecta și mai mult debitul cardiac. Pacemakerul transvenos ar fi util în cazul în care hipotensiunea arterială este legată de blocul cardiac sau de o bradicardie gravă, care se pot asocia cu ischemia arterei coronare drepte.

96. Răspunsul este C.

(Cap. 29) Moartea subită de cauză cardiacă se definește ca decesul anunțat de pierderea bruscă a stării de conștiență în mai puțin de o oră de la debutul simptomelor acute. Moartea subită de cauză cardiacă reprezintă aproximativ 50% dintre decesele cu cauze cardiace și, dintre acestea, două treimi sunt evenimente cardiace inițiale sau apar la persoane cu boală cardiacă cunoscută care sunt considerate a avea risc relativ scăzut. Mecanismul electric cel mai frecvent întâlnit în moartea subită de origine cardiacă este fibrilația ventriculară, care determină aproximativ 50-80% dintre stopurile cardiace. Riscul de moarte subită de cauză cardiacă crește cu vârsta, este mai mare la bărbați și la persoanele cu istoric de boală coronariană. În plus, bolile ereditare grave cresc riscul de moarte subită de cauză cardiacă (cardiomiopatia hipertrofică, displazia ventriculară dreaptă, sindromul de Q-T lung etc.). Un istoric parental semnificativ de moarte subită din cauză cardiacă, ca și de boală coronariană, crește riscul apariției lor la urmași. Interesant este faptul că 70-80% dintre bărbații care decedează subit din cauza unei afecțiuni cardiace au în antecedentele patologice personale un IM vindecat, în timp ce doar 20-30% au suferit un IM acut recent. La autopsie, la indivizii care decedează din cauza unei afecțiuni cardiace se decelează de obicei boală aterosclerotică cronică, ca și leziuni coronariene instabile. Atunci când acest lucru este asociat cu faptul că majoritatea pacienților nu au o dovadă patologică de IM acut, se pare că ischemia tranzitorie este mecanismul declanșator al aritmiei fatale. Intervenția rapidă de restaurare a circulației sangvine este importantă pentru supraviețuire în aceste cazuri. În primele 5 minute de la producere, probabilitatea de supraviețuire este doar de 25-30% pentru stopurile cardiace produse în ambulator.

97. Răspunsul este C.

(Cap. 29) Defibrilarea imediată trebuie să fie prima manevră în tratamentul stopului cardiac subit din cauza

fibrilației ventriculare (FV) sau a tahicardiei ventriculare (TV). Defibrilarea trebuie efectuată înainte de intubarea endotraheală sau de obținerea unui acces venos. Dacă timpul până la o potențială defibrilare este < 5 minute, echipa medicală trebuie să efectueze imediat defibrilarea la 300-360 Jouli în cazul în care se utilizează un defibrilator monofazic (la 150 J dacă defibrilatorul este bifazic). Dacă există o întârziere de peste 5 minute până la defibrilare, atunci RCP trebuie începută înainte de defibrilare. Se aplică un singur șoc cu reluarea imediată a RCP pentru 60-90 de secunde, aplicându-se apoi un al doilea șoc. După fiecare șoc se face RCP fără nicio întârziere. Chiar dacă se obține ritm perfuzabil, adeseori există o întârziere în apariția pulsului din cauza „stunning-ului" miocardic (întârzierea recuperării funcției contractile). Dacă pacientul rămâne în FV sau în TV fără puls după defibrilarea inițială, trebuie intubat și se obține un acces venos în același timp cu RCP. Odată obținut accesul venos, medicamentul inițial de elecție este fie epinefrină, 1 mg, fie vasopresină, 40 de unități. Amiodarona este medicamentul de linia a doua în acest caz.

98. Răspunsul este C.

(Cap. 29; J. Nolan și colab.: Circulation 108:118, 2003) În anul 2002, două studii efectuate în Europa și Australia au confirmat beneficiile hipotermiei terapeutice în cazul unui stop cardiac produs în ambulator. În aceste studii, pacienții au fost răciți rapid până la o temperatură de 32-34°C și menținuți la această temperatură primele 12-24 de ore. Persoanele care au beneficiat de tratament prin hipotermie au avut cu 40-85% mai multe șanse pentru o evoluție neurologică favorabilă la externare. În plus, hipotermia terapeutică a scăzut mortalitatea intraspitalicească. Defibrilarea în mai puțin de 5 minute se asociază cu o rată de supraviețuire de până la 25-30% și supraviețuirea continuă să scadă liniar la 1-10 minute. Defibrilarea efectuată în primele 5 minute are cea mai mare probabilitate pentru o evoluție neurologică favorabilă. Dintre medicamentele utilizate în tratamentul stopului cardiac cauzat de fibrilația ventriculară sau tahicardia ventriculară fără puls, niciunul nu s-a dovedit că au efecte asupra evoluției neurologice.

99. Răspunsul este E.

(Cap. 24) Amiloidoza face parte din diagnosticul diferențial la un pacient cu insuficiență cardiacă diagnosticată recent. Examenul cordului nu este specific pentru amiloidoza cardiacă, dar manifestările adiacente, cum sunt implicarea neurologică, voltajul scăzut pe ECG și o fracție globulinică crescută (proteine totale – albumină ≥ 4 mg/dL) sunt sugestive pentru această afecțiune. Constatările ecocardiografice includ: hipertrofie ventriculară stângă, atrii dilatate, sept interatrial îngroșat și aspect de „cer înstelat" al miocardului. Acest aspect de „cer înstelat" al miocardului este rar observat utilizând tehnologia cu ultrasunete actuală. Anomaliile focale de mișcare a peretelui miocardic (akinezia) sunt mai sugestive pentru boala coronariană. Boala valvulară cardiacă poate produce insuficiență cardiacă dacă rămâne necorectată. Suflul prezent la acest pacient este caracteristic pentru insuficiența mitrală și nu pentru stenoza aortică. Protruzia apexului ventricular stâng cu hipercontractilitatea bazei este caracteristică cardiomiopatiei de stres, care este însoțită de obicei de manifestări clinice, sugerând insuficiența cardiacă acută, și de semne ECG, sugerând infarctul miocardic anterior acut.

100. Răspunsul este C.

(Cap. 24) Amiloidoza este o afecțiune caracterizată prin depunerea de depozite extracelulare de fibrile proteice insolubile, importantă fiind natura biochimică a proteinelor din depozitele fibrilare. Amiloidoza sistemică primară se caracterizează prin imunoglobuline cu lanțuri ușoare și este produsă de obicei de o discrazie a celulelor plasmatice. Proteinele Bence-Jones sunt de obicei prezente în urina pacienților cu discrazie de celule plasmatice. Biopsia de măduvă hematopoietică este indicată când amiloidoza este diagnosticată. Amiloidoza secundară este produsă prin acumularea proteinei serice A și se asociază cu o afecțiune inflamatorie cronică sau infecțioasă. Boala Alzheimer este cauzată de acumularea proteinei Aβ. Testarea neurocognitivă este utilă la pacienții care prezintă declin cognitiv timpuriu. Nu există astăzi niciun test clinic disponibil pentru acumularea timpurie de proteină Aβ. Proteina transtiretin mutant (prealbumină) apare, de obicei, în depozitele fibrilare prezente în amiloidoza familială, boală cu transmitere auzomal dominantă, deși pot apărea și cazuri sporadice. Manifestările clinice caracteristice sunt: neuropatie, cardiomiopatie și neuropatie autonomă. Fără tratament, supraviețuirea variază între 5 și 15 ani. Transplantul hepatic ortoptic îndepărtează sursa producerii proteinelor patologice și oferă o sursă de producere a proteinei normale. De obicei, neuropatia se ameliorează, dar cardiomiopatia nu. Screeningul genetic al membrilor familiei este important pentru consilierea acelora care pot fi afectați.

101. Răspunsul este D.

(Cap. 16) Anticoagularea are o importanță particulară la pacienții care prezintă fibrilație atrială pentru care se recomandă cardioversie electrică sau chimică. Dacă durata fibrilației atriale este necunoscută sau > 24 de ore, există un risc crescut de apariție a unui trombus arterial și embolizare subiacentă. Dacă se ia în considerare cardioversia electrică, se folosesc mai frecvent următoarele strategii: se inițiază tratament heparinic intravenos și se face o ecocardiogramă transesofagiană. Odată ce timpul parțial de tromboplastină activată ajunge la nivelul terapeutic, poate fi efectuată cardioversia electrică dacă nu se vede niciun trombus pe ecocardiogramă. Alternativa constă în începerea imediată a anticoagulării cu warfarină, continuându-se trei săptămâni. Dacă INR este > 1,8 la două

măsurători independente, se poate efectua în siguranță cardioversia electrică. Folosind oricare dintre cele două metode, anticoagularea trebuie efectuată cel puțin o lună după cardioversia electrică, dacă durata fibrilației atriale a fost prelungită sau necunoscută, din cauza riscului crescut de formare a trombușilor și de embolizare.

102. Răspunsul este C.

(Cap. 17) Clasificarea New York Heart Association este un instrument pentru a defini criteriile care descriu capacitatea funcțională și manifestările clinice la pacienții cu insuficiență cardiacă. De asemenea, se folosește la pacienții cu hipertensiune pulmonară. Criteriile s-au dovedit a avea valoare prognostică în cazul supraviețuirii pe măsura trecerii la o clasă superioară. De asemenea, sunt utile pentru clinician când studiază rezultatele trialurilor clinice mari pentru a înțelege criteriile de intrare și de excludere dintr-o clasă. Clasa I include pacienții fără simptome de limitare; clasa a II-a: pacienții cu limitare ușoară; clasa a III-a: pacienții cu limitare moderată, fără simptome în repaus, dar care prezintă dispnee, dureri anginoase sau palpitații la efort redus; clasa a IV-a: pacienții cu simptome severe de limitare, astfel încât chiar un efort minim le produce simptome. De asemenea, indicațiile de tratament se bazează adeseori pe această clasificare. Pacientul în cauză prezintă simptome la efort minim, care nu apar și în repaus, de aceea este încadrat în clasa a III-a a New York Heart Association.

103. Răspunsul este B.

(Cap. 17) Pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă prezintă adesea respirație Cheyne-Stokes, definită ca perioade scurte și alternante de hipo- și hiperventilație. Se pare că mecanismul este legat de timpul de circulație prelungit între plămâni și centrii de control al respirației din creier, având ca rezultat controlul respirator neadecvat al PCO_2. Gradul respirației Cheyne-Stokes depinde de severitatea insuficienței cardiace. Acest tip de respirație este diferit de apneea obstructivă de somn, care se caracterizează prin perioade de sforăit zgomotos, apnee și trezire bruscă din somn. De asemenea, pacienții sunt hipersomnolenți pe timpul zilei. În timp ce apneea de somn se tratează prin scăderea greutății și CPAP pe timpul nopții, respirația Cheyne-Stokes este dificil de tratat, fiind un semn al disfuncției sistolice avansate și având un prognostic nefavorabil. Se recomandă depunerea tuturor eforturilor pentru a maximiza tratamentul insuficienței cardiace. Un studiu al somnului va demonstra pattern-ul somnului, dar istoricul și starea actuală a bolnavului sunt tipice. Bronhodilatatoarele și electroencefalograma nu au nicio valoare în acest caz.

104. Răspunsul este D.

(Cap. 17) Pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă cronică prezintă o rezervă limfatică substanțială în plămâni. Prin urmare, ei nu prezintă semne de edem pulmonar la examenul fizic sau la radiografia toracică, chiar în prezența unei presiuni ventriculare stângi de umplere foarte ridicată. Lipsa acestor manifestări are o valoare predictivă foarte redusă și nu exclude insuficiența cardiacă. De asemenea, acest fenomen apare la pacienții cu stenoză mitrală cronică, astfel încât este probabil un efect de creștere cronică a tensiunii venoase pulmonare. În insuficiența cardiacă acută se ausculta raluri pulmonare bilaterale la examinarea plămânilor. Dar există și cauze necardiace de edem pulmonar care produc raluri, deci aceste manifestări sunt nespecifice.

105. Răspunsul este E.

(Cap. 17) Insuficiența cardiacă cu păstrarea fracției de ejecție este foarte frecventă, dar poate reprezenta o provocare în evaluarea seriată. Fiecare dintre parametrii descriși oferă informații în plus în ceea ce privește funcționarea inimii la acest tip de pacient. Dilatația atriului stâng implică adeseori o creștere cronică a presiunii diastolice în ventriculul stâng, dar atriul este relativ compliant și se va dilata în acest moment. Fibrilația atrială se observă ușor pe ecocardiogramă și este problematică la acești pacienți, deoarece sunt adeseori dependenți de contracția atrială pentru a menține preîncărcarea și, deci, debitul cardiac. Îngroșarea peretelui ventriculului stâng și umplerea diastolică pot implica severitatea și durata bolii. Mișcarea anterioară sistolică a valvei mitrale cu hipertrofie septală asimetrică sunt caracteristici ecocardiografice ale cardiomiopatiei hipertrofice.

106. Răspunsul este A.

(Cap. 17) Blocanții receptorilor angiotensinei sunt folosiți în tratamentul insuficienței cardiace la pacienții care nu tolerează inhibitorii de conversie a angiotensinei (din cauza tusei sau a altor efecte secundare). Inhibarea căii renină-angiotensină reduce supraîncărcarea ventriculară stângă. S-a demonstrat că ameliorează simptomele și capacitatea de efort și reduc necesitatea spitalizării și mortalitatea la pacienții cu insuficiență cardiacă sistolică. Blocantele canalelor de calciu, în special cele din generația întâi, pot agrava starea pacienților cu disfuncție sistolică. Tiazolidindionele (rosiglitazone, pioglitazone) au ca efect secundar retenția de fluide, putând agrava insuficiența cardiacă. AINS folosite la pacienții cu debit cardiac scăzut pot cauza insuficiență renală acută. S-a demonstrat că sotalolul crește rata de mortalitate la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă.

107. Răspunsul este A.

(Cap. 17) Deoarece în cazul beta-blocantelor durează mai mult pentru a se atinge o stare de echilibru, se poate scădea funcția inotropică, ceea ce produce bradicardie sau bloc cardiac, doza acestor medicamente trebuie crescută lent. În studiile clinice efectuate s-a demonstrat că inhibitorii ECA pot ajunge la doza optimă într-un ritm mai rapid, cu supraveghere atentă a funcției renale.

108. Răspunsul este E.
(Cap. 17; A. L. Taylor și colab.: N Eng J Med 351:2049, 2004.) S-a demonstrat că izosorbid dinitratul/hidralazina combinate (BiDil) scad rata mortalității și durata spitalizării la afro-americanii cu funcție ventriculară stângă afectată (< 35-45%) când se adaugă la tratamentul pentru insuficiență cardiacă. Medicamentul a fost aprobat de Food and Drug Administration, SUA, în anul 2005.

109. Răspunsul este E.
(Cap. 26) Acest pacient prezintă o poliartrită simetrică a articulațiilor mici în contextul unei faringoamigdalite recente. Deși infecția acută cu HIV se asociază cu faringoamigdalita, lipsesc alte manifestări frecvent întâlnite în această boală (de exemplu, erupțiile). Mai mult, perioada de incubație este prea scurtă pentru o infecție acută cu HIV. Dar cu siguranță acest pacient trebuie evaluat ulterior pentru infecția cu HIV. Pacientul întrunește criteriile clinice pentru infecție amigdaliană cu *Streptoccocus* grup A: febră recentă, exsudate pustuloase, adenopatie cervicală sensibilă și lipsa tusei. Sindromul său este în concordanță cu artrita reactivă, având în vedere implicarea simetrică a articulațiilor mici și perioada foarte scurtă de incubație. Și reumatismul articular acut se manifestă cu faringoamigdalită streptococică, dar este foarte rar în țările dezvoltate. Era de așteptat o perioadă de latență variind între 1 și 5 săptămâni între remiterea faringoamigdalitei și artrită, implicarea simetrică a articulațiilor mari; și posibila prezență a carditei, a coreei, eritemului marginat sau a nodulilor subcutanați pentru a suspecta diagnosticul de reumatism articular acut. Infecția gonococică poate cauza faringită, dar se asociază de obicei cu artrita la o singură articulație mare sau entezopatie, nu poliartrită a articulațiilor mici. Boala Lyme este un diagnostic clinic care implică mușcătura de căpușe, leziune eruptivă clasică și, dacă este prezentă, o artrită migratorie la articulațiile mari.

110. Răspunsul este C.
(Cap. 31) Copilul prezintă manifestări clinice și de laborator pentru hipercolesterolemie familială homozigotă. Prezența din copilărie a xantoamelor la nivelul mâinilor, al articulațiilor mâinilor, al coatelor, al genunchilor și al feselor, cu dovezi de ateroscleroză prematură este caracteristică. Adeseori, ateroscleroza apare inițial la nivelul rădăcinii aortei, producând stenoza valvulară sau supraventriculară. Terapia medicamentoasă este frecvent ineficientă, afereza LDL fiind tratamentul necesar. Înainte de a iniția acest tratament de reducere a LDL-colesterolului este necesar să excludem diagnosticul de hipotiroidie, sindrom nefrotic și boală hepatică obstructivă. Deși controlul parental al dietei copilului poate fi inițial incriminat, ingestia deliberată sau neintenționată de alimente nesănătoase este mai puțin probabil să fie cauza, față de o boală genetică. Defectul familial de apoB100 este o afecțiune ereditară dominantă, care poate fi confundată cu hipercolesterolemia familială heterozigotă, dar nu cu forma homozigotă. Acești pacienți prezintă de obicei boli cardiace în perioada de adult. Sifilisul poate produce aortită, dar nu cauzează boala coronariană prematură.

111. Răspunsul este D.
(Cap. 31) Pacientul prezintă semne și simptome pentru hipercolesterolemie familială cu LDL-colesterol plasmatic crescut, trigliceride normale, xantoame și boală coronariană prematură. Hipercolesterolemia familială este o boală lipoproteică autozomal codominantă, cel mai frecvent întâlnită dintre sindroamele produse de o singură mutație genică. Are o prevalență crescută la africani, la libanezii creștini și la canadienii francezi. Nu există un test diagnostic pentru hipercolesterolemia familială. Diagnosticul se poate pune cu ajutorul biopsiei cutanate care arată reducerea activității receptorilor LDL în fibroblaștii cultivați (deși există o suprapunere considerabilă cu normalul). Diagnosticul acestei boli este predominant clinic, dar astăzi s-a dezvoltat mult diagnosticul molecular. Hemoliza nu este o caracteristică a acestei afecțiuni. Sitosterolemia se deosebește de hipercolesterolemia familială prin episoade de hemoliză; este o afecțiune autozomal recesivă rar întâlnită, care determină o creștere marcată a absorbției sterolilor vegetali din dietă. Hemoliza apare din cauza încorporării sterolilor vegetali în membrana hematiilor. Diagnosticul de sitosterolemie este confirmat prin creșterea nivelului plasmatic al sitosterolului utilizând cromatografia de gaze. CT hepatică nu poate face deosebire între diversele tipuri de hiperlipoproteinemii. Multe dintre lipoproteinemiile primare, inclusiv sitosterolemia, sunt ereditare, autozomal recesive, și, de aceea, analiza pedigree-ului nu ar putea să izoleze afecțiunea.

112. Răspunsul este C.
(Cap. 40) Hipertensiunea pulmonară primară este o boală rară, care afectează de obicei femeile tinere. La început, persoanele afectate sunt diagnosticate adeseori ca fiind psihonevrotice din cauza naturii vagi a simptomelor (de exemplu, dispnee, dureri toracice și hiperventilație fără hipoxemie la testarea gazelor arteriale). Cu toate acestea, boala evoluează apărând sincopa la aproximativ 50% dintre cazuri și semne de insuficiență cardiacă dreaptă la examenul fizic. Radiografia toracică arată, de obicei, artere pulmonare centrale lărgite cu sau fără atenuarea reperelor periferice. Diagnosticul de hipertensiune pulmonară primară se bazează pe presiunea crescută la cateterizarea cordului drept și pe excluderea altor procese patologice. O boală pulmonară de o așa gravitate încât să producă hipertensiune pulmonară trebuie să fie evidentă prin istoric și la examenul fizic. Diagnosticele diferențiale importante includ: tromboembolia și boala cardiacă; schistosomiaza și filariaza pot fi și ele cauze de hipertensiune pulmonară, fiind necesară obținerea unui istoric amănunțit al călătoriilor efectuate de pacient.

TERMINOLOGIA ȘI CLASIFICAREA HIPERTENSIUNII ARTERIALE

Clasificare diagnostică

1. Hipertensiune pulmonară arterială
   Hipertensiune pulmonară primară: sporadică și familială
   legată de:
   a. Boala vasculară de colagen
   b. Șunt congenital sistemic-pulmonar
   c. Hipertensiune portală
   d. Infecția cu HIV
   e. Medicamente/toxine: anorexigene și altele
   f. Hipertensiune pulmonară persistentă la nou-născut
   g. Altele
2. Hipertensiune pulmonară venoasă
   Boală cardiacă atrială sau ventriculară stângă
   Boală cardiacă valvulară stângă
   Compresie extrinsecă a venelor pulmonare centrale: mediastinită fibrozantă și adenopatii/tumori
   Boală pulmonară venoocluzivă
   Altele
3. Hipertensiune pulmonară asociată cu boli respiratorii și/sau hipoxemie
   Boală pulmonară obstructivă cronică
   Boală pulmonară interstițială
   Tulburări respiratorii legate de somn
   Boli alveolare hiperventilatorii
   Expunere cronică la altitudine înaltă
   Boli pulmonare neonatale
   Disfagia alveolo-capilară
   Altele
4. Hipertensiune pulmonară cauzată de boli trombotice cronice și/sau embolice
   Obstrucția tromboembolică a arterelor pulmonare proximale
   Obstrucția arterelor pulmonare distale
   a. Embolia pulmonară (tromb, tumoră, ouă de paraziți și/sau paraziți, corpi străini)
   b. Tromboză in situ
   c. Drepanocitoză
5. Hipertensiune pulmonară cauzată de boli care afectează direct vascularizația pulmonară
   Inflamatorii: schistosomiază; sarcoidoză etc.
   Hemangiomatoza pulmonară capilară

INDEX

Numărul de pagină cu caractere aldine indică începutul discuției principale despre subiectul respectiv; numărul de pagină însoțit de litera „f" și litera „t" se referă la figură și, respectiv, tabel.



Medicina cardiovasculară este o specialitate vastă şi într-o continuă dezvoltare, care cuprinde un număr de domenii specifice precum bolile coronariene, bolile congenitale ale inimii, bolile aparatului valvular al inimii, imagistica segmentelor cardiovasculare, electrofiziologia şi cardiologia intervenţională. Multe dintre aceste domenii necesită o tehnologie nouă care facilitează diagnosticul şi terapia. Natura ultraspecializată a acestor domenii în cadrul cardiologiei şi specializarea continuă a cardiologilor sunt argumente care susţin importanţa unei înţelegeri cât mai vaste a medicinei cardiovasculare de către medicul internist pentru a ajuta pacientul pe parcursul bolii şi pentru a putea face faţă situaţiilor apărute în cursul tratamentului.

Lucrarea *Harrison – Medicină Cardiovasculară* a fost creată având în vedere importanţa medicinei cardiovasculare în cadrul medicinei interne, dar şi rapiditatea cu care avansează bazele ştiinţifice ale acesteia. Scopul principal este oferirea unei priviri succinte asupra domeniului medicinei cardiovasculare.

Cuprinde:

– 44 de capitole în care sunt descrise bolile cardiace congenitale, valvulopatiile, bolile coronariene, tulburările de ritm cardiac, transplantul de cord, endocarditele, pericarditele, şocul cardiogenic, boala vasculară hipertensivă, bolile aortei, hipertensiunea pulmonară etc., la care au contribuit experţi de renume mondial în domeniu;
– 5 capitole complete din renumitul DVD Harrison;
– 4 atlase care cuprind electrocardiografia, imagistica non-invazivă cardiacă, revascularizarea percutanată şi aritmiile cardiace;
– o anexă utilă cu valori de laborator de importanţă clinică;
– 112 întrebări şi răspunsuri pentru autoevaluare.

Lucrarea este concepută nu numai pentru medicii în curs de formare, ci şi pentru clinicieni, alţi profesionişti în îngrijirea medicală şi pentru studenţii în medicină care caută să-şi îmbogăţească şi să-şi actualizeze cunoştinţele în acest domeniu ce se schimbă rapid.

